

## CASOS CLÍNICOS

# Herpes gestationis (penfigoide gestacional)

**P.A. Doblas<sup>a</sup>, M.A. Barber<sup>b</sup>, I. Eguiluz<sup>b</sup>, J.R. Andérica<sup>a</sup>, J.V. Hijazo<sup>a</sup>, M. Suárez<sup>a</sup>, E. Valdivia<sup>a</sup>, I. Aguilera<sup>a</sup>, J. Herrera<sup>a</sup> y M. Abehsara<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Regional Carlos Haya. Málaga. <sup>b</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. España.

### SUMMARY

Dermopathologies constitute a group of illnesses, which can complicate pregnancy. From the obstetric point of view, it is fundamental to have a thorough knowledge of this type of pathology. Herpes gestationis, also known as pemphigoid gestationis, is a rare, but extremely serious disease that may affect the course of the gestation and alter the perinatal outcome. It is a disease which possibly has an immunological aetiology, and with a series of specific clinical and anatopathological characteristics, which the obstetrician should know, and which we describe in this article with a case of this disease from our department.

### INTRODUCCIÓN

El herpes *gestationis*, o penfigoide gestacional, es una enfermedad cutánea que rara vez complica un embarazo, pero que es fundamental conocer debido a su gravedad. Consiste en una erupción vesiculosa que puede complicar el embarazo y el posparto. Generalmente, aparece entre el segundo y el tercer trimestre de embarazo, aunque puede aparecer en el puerperio. Se supone de etiología autoinmune por depósito lineal de la fracción C<sub>3</sub> del complemento y de inmunoglobulinas tipo IgG, en la zona de membrana basal epidérmica. Clínicamente cursa con una erupción polimorfa e intensamente pruriginosa, que se inicia en la zona periumbilical y que luego se disemina a otras partes del cuerpo. En algunos casos puede producirse afección neonatal. El diagnóstico es fundamentalmente anatopatológico y los depósitos se evidencian en la membrana basal. Típicamente remite tras el parto y puede complicar sucesivos embarazos.

### CASO CLÍNICO

Gestante de 26 años, primigesta, sin antecedentes personales ni familiares de interés, cuya gestación cursa sin complicaciones hasta la semana 22 de ame-

Aceptado para su publicación el 5 de junio de 2003.



Fig. 1. Lesiones eritematosas en forma de placas.



Fig. 2. Las lesiones se sitúan inicialmente en la zonas periumbilical.

norrea en la que comienza con lesiones eritematosas en forma de placas, intensamente pruriginosas en abdomen, sobre todo en la zona periumbilical (figs. 1 y 2). Posteriormente, la erupción se extenderá a otras zonas del cuerpo; así las mismas lesiones aparecerán en la cara, la espalda, el tórax y las extremidades. Prácticamente se afecta todo el cuerpo. Tras realizar una interconsulta con el servicio de dermatología y

venereología, se inicia tratamiento con esteroides orales con el siguiente régimen: 4 mg/8 h de dexametasona a dosis decrecientes y 2 mg/8 h de dexclorfeniramina por vía oral.

A su vez se realiza biopsia dermoepidérmica, con el resultado de depósito lineal de complemento C<sub>3</sub> en la zona de la membrana basal, compatible con el diagnóstico histopatológico de herpes *gestationis* (penigoide gestacional).

Se produce una franca mejoría clínica con una clara disminución de la erupción cutánea, por lo que se procede a un descenso de las dosis del tratamiento esteroideo, hasta que la dosis de dexametasona se reduce a 4 mg/12 h, momento en el que se produce una exacerbación del cuadro clínico. Al empeorar cursa con un mayor número de ampollas en el abdomen. El cuadro clínico continúa sin ceder mientras avanza la edad gestacional. En semana 33 la paciente es ingresada en nuestro departamento, procedente del servicio de dermatología, debido a que la sintomatología continuaba sin ceder con el tratamiento instaurado. Ingresó con tratamiento consistente en 40 mg/día de prednisona, que se instauró en el servicio de dermatología. Posteriormente se añadieron, como tratamiento coadyuvante, fomentos de permanganato en dosis de 2 aplicaciones al día. Tras el inicio de este tratamiento se produjo mejoría de las lesiones cutáneas. Posteriormente, y tras comprobar el bienestar fetal, se procedió al alta de la paciente. En el reingreso programado en una semana, ya en semana 35 de embarazo, presentó curación total de las lesiones. Se decidió reducir la dosis de prednisona a 30 mg/día por vía oral, y se dio el alta a la paciente con control ambulatorio en la consulta de alto riesgo obstétrico de nuestro hospital. Posteriormente se produjo un nuevo y último reingreso en semana 37, por un cuadro de erupción polimorfa intensamente pruriginosa, con lesiones en forma de placas de 1 a 3 cm de diámetro junto con otras lesiones de carácter vesiculoso, distribuidas principalmente en la zona periumbilical y en los miembros. En el ingreso se realizó un estudio ecográfico donde se objetivó una ecobiometría fetal que correspondía con la amenorrea de la paciente, con una placenta normoinserta en la cara anterior, de tipo II de la clasificación de Grannum, un líquido amniótico en cantidad normal, medido con el método de los cuadrantes o de Phelam y un flujo Doppler umbilical y en arteria cerebral media normales. Los registros cardiotocográficos estaban dentro de la normalidad y los controles analíticos no demostraron alteración alguna. Dado que la gestación estaba a término (semana 37 y 2 días) y el cuadro cutáneo continuaba empeorando, se decidió finalizar la gestación. Para ello se realizó

preinducción, para maduración cervical, con cinta de prostaglandinas locales de liberación continuada, tras lo cual alcanzó los 3 cm de dilatación cervical, y realizándose ulteriormente conducción médica del parto, que terminó de forma favorable, mediante vacuoextracción fetal, indicada para ayuda del expulsivo, a causa de un período de expulsivo prolongado. Nació un varón de 2.700 g, con una puntuación en el test de Apgar de 9/10, que no tuvo complicaciones ni lesiones dermatológicas.

El puerperio cursó sin complicaciones maternas y sin agravamiento de la clínica preexistente. Las lesiones cutáneas permanecieron pero sin sintomatología pruriginosa. Posteriormente se procedió al alta de la puérpera, remitiéndose al servicio de dermatología para control. Las lesiones desaparecieron pasados 4 meses del parto. El neonato no sufrió lesiones de carácter cutáneo.

## DISCUSIÓN

El penigoide gestacional es una enfermedad ampollosa de origen autoinmune. Es una entidad rara, cuya incidencia varía entre 1/4.000 y 1/50.000<sup>1-3</sup>. Para la mayoría de los autores ésta es de 1/50.000 embarazos. Generalmente se inicia en el segundo o el tercer trimestre, aunque puede iniciarse hasta 2-3 semanas después del parto. El 60% se presenta entre las semanas 28 y 32, mientras que sólo en el 14,69% de los casos los síntomas se presentan en el postparto<sup>4</sup>. No aparece únicamente en el primer embarazo, ya que típicamente recurre, incluso con mayor intensidad, en subsiguientes gestaciones.

Se han descrito casos aislados asociados con enfermedad trofoblástica gestacional, tanto con la mola hidatiforme como con el coriocarcinoma<sup>5</sup>.

## Patogenia

Enfermedad de etiología desconocida. El mecanismo patogénico exacto es del todo desconocido, aunque se cree que podría tener un origen autoinmune, debido al hallazgo de depósitos lineales de la fracción del complemento C<sub>3</sub> y de IgG en la membrana basal de la piel afectada y perilesional. También se detectan anticuerpos del tipo IgG con avidez para fijar el complemento en el suero de las pacientes. No obstante, se ha demostrado una predisposición hereditaria a padecer la enfermedad en relación con la presencia de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, HLA-DR3 (61-80%) y DR4 (52-53%), especialmente si están presentes los dos, y con el HLA-B8<sup>6</sup>. También se ha demostrado una asociación signi-

factiva con la presencia del alelo  $C_4$  null, que pertenece al complejo mayor de histocompatibilidad de clase III<sup>7</sup>.

Se cree que la causa estaría relacionada con una expresión anómala de los antígenos HLA tipo II y III en la placenta, que provocarían una respuesta alógénica sobre la membrana basal de la placenta y se provocaría una reacción cruzada frente a la piel. Estos anticuerpos tienen la capacidad de fijar el complemento, lo que explica los depósitos de  $C_3$  a lo largo de la membrana basal. 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<sup>8</sup>.

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<sup>9-11</sup>. Esta teoría ha ocasionado que se realice consejo genético sobre futuros embarazos por la posibilidad de que aparezca de nuevo la enfermedad en gestaciones siguientes, con el mismo padre. Sin embargo, existe entre un 5-10% de casos de penfigoide que no se explican por una incompatibilidad del HLA<sup>9,10,12</sup>. Se especula que pueda haber un factor hormonal involucrado, ya que con la menstruación o la toma de anticonceptivos pueden provocar una exacerbación de la clínica<sup>13</sup>.

Los antígenos HLA-DR3 y HLA-DR4 están en asociación con otras enfermedades de tipo autoinmune, como la enfermedad de Graves-Basedow, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, la diabetes tipo 1, la alopecia *areata*, el vitíligo, la anemia perniciosa y el lupus eritematoso sistémico. De hecho, Shornick et al<sup>14</sup> describen la importante asociación existente entre la enfermedad de Graves-Basedow y el penfigoide gestacional.

## Clínica

Cursa con una erupción generalizada extremadamente pruriginosa, con lesiones polimorfas que varían desde pápulas eritematosas y edematosas, hasta vesículas y bullas largas y tensas. Suele iniciarse el cuadro por la región periumbilical y, posteriormente, extenderse al resto del abdomen, la raíz de los miembros y, finalmente, llegar a afectar a las manos y los pies. Es excepcional la afección de la cara y las mucosas, aunque en el caso descrito por nosotros sí había afectación facial.

Durante el curso clínico en la gestación son frecuentes las exacerbaciones y las remisiones de la sintomatología. Hasta en un 75% de los casos se puede presentar una exacerbación tras el parto, pero general-

**TABLA I. Efectos del penfigoide gestacional sobre el recién nacido**

Aumento de la incidencia de partos pretérmino
Desarrollo de lesiones cutáneas en 5-10%
Depósito de $C_3$ en la membrana basal
Factor de HG en suero de cordón umbilical

mente el cuadro suele resolverse entre 3-5 meses tras éste. La enfermedad tiende a recurrir en los embarazos siguientes, con el empleo de anticonceptivos orales y con la menstruación. En subsiguientes embarazos se desarrollan recurrencias con cuadros más precoces e intensos<sup>15</sup>. Se han publicado casos de penfigoide gestacional que posteriormente se complica con un penfigoide ampolloso<sup>16,17</sup>. En los lugares curados, si bien no se observa cicatriz, puede haber hiperpigmentación.

## Pronóstico fetal

Los estudios concluyen que existe una mayor tendencia al parto prematuro y a que el recién nacido tenga bajo peso para la edad gestacional debido a que se produce una insuficiencia placentaria relacionada con su afección, por el depósito de complemento e inmunoglobulinas<sup>5</sup>. Sin embargo, no se ha visto que haya una mayor mortalidad fetal, aunque sí perinatal, debida al bajo peso en el nacimiento. La afección cutánea del niño por el penfigoide gestacional se estima que aparece en un 5-10% de los casos, mostrando placas eritematosas o vesículas al nacer; además, es autolimitada y no suele necesitar tratamiento<sup>18</sup>. En la tabla I se exponen los efectos del penfigoide gestacional sobre el neonato.

## Diagnóstico

Son fundamentales la anamnesis y la exploración clínica de las lesiones. En sangre se objetiva la presencia de leucocitosis sin neutrofilia y eosinofilia. En el estudio histopatológico se aprecia un edema subepidérmico con infiltrado de linfocitos, histiocitos y eosinófilos. El diagnóstico se confirma por biopsia cutánea, donde por inmunofluorescencia directa se aprecian depósitos lineales de complemento  $C_3$  e inmunoglobulina IgG en la membrana basal, en el 100% de los casos tanto en la piel afectada como en la piel sana perilesional. El diagnóstico diferencial se debe establecer fundamentalmente con la erupción papular pruriginosa en placas del embarazo (PUPPP), que comienza en el abdomen, generalmente sobre las estrías gravídicas en los períodos finales del embarazo.

## TABLA II. Diagnóstico diferencial del herpes *gestationis*

Prurito gravídico  
Pápulas y placas urticariformes pruriginosas del embarazo  
Prurigo gestacional y dermatitis papulosa  
Impétigo herpetiforme

zo, pero en este caso no existen inmunorreactantes en la piel, sino que sólo existen placas y pápulas, nunca ampollas, que no afectan al feto. En la tabla II se exponen las enfermedades con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial en el caso de penfigoide gestacional.

### Tratamiento

El tratamiento depende de la intensidad del cuadro y del tiempo de gestación, y su objetivo es suprimir la erupción cutánea e intentar disminuir el prurito intenso que esta enfermedad produce. Los casos más leves pueden ser controlados con corticoides tópicos de mediana o alta potencia y un antihistamínico por vía oral<sup>9,19</sup>. La FDA considera que la mayoría de los antihistamínicos son fármacos de clase C, ya que no se dispone de datos suficientes que demuestren su seguridad sobre el riesgo de malformaciones fetales. La FDA considera de clase B estos antihistamínicos: clorfeniramina, dexclorfeniramina, azatadina, ciclizina, ciproheptadina, dimenhidrinato, doxilamina, mescalina y triptelenamina.

Si el cuadro no se controla con corticoides tópicos serán necesarios los corticoides por vía oral. La prednisona y la prednisolona son los corticoides de elección, ya que en estudios *in vitro* se ha demostrado que se inactivan en la placenta, y tan sólo un 10% pasará al feto<sup>20</sup>. Son fármacos de clase B, y se deben administrar a la dosis recomendada, de 40-60 mg/24 h. Por otro lado, la betametasona y la dexametasona son de clase C, y la cortisona y la hidrocortisona son de clase D. Al final del tercer trimestre la dosis de corticoide suele ser baja, pero a veces es necesario volverla a aumentar en el posparto, debido a un rebrote. En caso de ausencia de respuesta a los corticoides, el resto de inmunosupresores que se pueden emplear debe valorarse con cautela, ya que la experiencia es escasa. Los inmunosupresores que se han empleado son la azatoprina, la dapsona y la piridoxina. La plasmaféresis, en estos casos, es una alternativa, y se considera un tratamiento seguro y efectivo, pero debe emplearse sólo en caso de enfermedad activa grave. Sus efectos no son duraderos, y siempre debe acompañarse de trata-

miento con inmunosupresores, ya que la disminución brusca de autoanticuerpos provoca un estímulo en la síntesis de nuevos autoanticuerpos. Sin embargo, permite una mejoría rápida de los síntomas y una dosis menor de fármaco inmunosupresor<sup>21-22</sup>. También se ha descrito el tratamiento con goserelina (análogo de GnRH) en casos rebeldes<sup>12</sup>.

### RESUMEN

Las dermopatías constituyen un grupo de enfermedades que pueden complicar una gestación. Desde el punto de vista obstétrico es fundamental conocer a fondo este tipo de enfermedades. El herpes *gestationis*, también conocido como penfigoide gestacional, es una enfermedad rara, pero muy grave, que puede afectar al curso de la gestación y alterar su resultado perinatal. Se trata de una enfermedad de posible etiología inmunológica, con una serie de características clínicas y anatopatológicas específicas que el obstetra debe conocer, y que en este artículo describimos a propósito de un caso de herpes *gestationis* acontecido en nuestro centro.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Holmes RC, Black NM. The specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal with special emphasis on a proposed simplified clinical classification. *Clin Exp Dermatol* 1982;7:65-73.
2. Noguera X. Protocolos SEGO. Dermopatías y gestación. Barcelona: IU Dexeus, 1994.
3. Sciarra Gyn Obst, 1992. Vol. 2. Cap. 32. Dermatosis en gestación.
4. Mascarró JM, Lecha M. Fetal morbidity in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1995;141:1209-10.
5. Do Valle Chirossi MP, Silva Cosata R, Ferreira Roselino AM. Titration of herpes gestationis factor fixing to C3 in pemphigoid herpes gestationis associated with choriocarcinoma. *Arch Dermatol* 2000;136:129-30.
6. Shornick JK, Jenkins RE, Artlett CM, Briggs DC, Welsh KI, Kelly SE, et al. Class II MHC typing in pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:123-6.
7. 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;29:545-9.
8. Roger D, Vaillant L, Fignon A, et al. Specific pruritic diseases of pregnancy: a prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994;130:734-9.
9. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:255-9.
10. Holmes RC, Black MM, Jurecka W, Dann J, James DCO, Timplin D, et al. Clues to the etiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br J Dermatol* 1983;109:131-9.

11. Ibbotson SH, Lawrence CM. An uninvolved pregnancy in a patient after a previous episode of herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1995;131:1091-2.
12. Garvey MP, Handfield-Jones SE, Black MM. Pemphigoid gestationis: response to chemical oophorectomy with goserelin. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:443-5.
13. Escutia Muñoz B, Rodríguez Serna M, Sánchez Carazo JL, Fortea Baixauli JM. Penfigoide gestacional. A propósito de dos casos. *Rev Ibero Fertil* 2001;18:417-23.
14. Shornick JK, Black MM. Secondary autoimmune diseases in herpes gestationis (pemphigoid gestationis). *J Am Acad Dermatol* 1992;26:563-6.
15. Shornick JK. Herpes gestationis. *Dermatol Clin* 1993;11:527-33.
16. Triffet MK, Lawrence EG, Leiferman KM. Severe subepidermal blistering disorder with features of bullous pemphigoid and herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:797-801.
17. Jenkins RE, Vaughan Jones SA, Black MM. Conversion of pemphigoid gestationis to bullous pemphigoid; two cases highlighting this association. *Br Dermatol* 1995;135:595-8.
18. Chen HS, Chopra K, Evans TY, Faimer SS, Levy ML, Tyring SK. Herpes gestationis in a mother and a child. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:847-9.
19. Shornick JK, Banget JL, Freeman RG, Gilliam JN. Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:214-24.
20. Jurecka G. Drug prescribing during pregnancy. *Seminars Dermatol* 1989;8.
21. Van de Wiel A, Hart C, Finkelman J. Plasma exchange in herpes gestationis. *Br Med J* 1980;281:1041-2.
22. Lawley TJ, Stingl G, Katz IF. Factors of the fetal ones of risk the and maternal in gestationis of the herpes of the those. *Dermatol Arch* 1978;114:552-5.