

TERAPÉUTICA

Herpes gestationis tratado con ciclosporina y corticosteroides

Resumen.—*Herpes gestationis* es una enfermedad pruriginosa del embarazo, poco frecuente, que en algunas ocasiones puede producir prematuridad y bajo peso del recién nacido

Presentamos el caso de una mujer de 25 años, embarazada, que en la semana 20 desarrolló un *herpes gestationis* difícilmente controlable con 50 mg/ día de prednisona, por lo que se trató con ciclosporina (3 mg/ kg/ día) asociada al corticosteroide, con lo que mejoró rápidamente.

Revisamos las características de esta enfermedad y la posibilidad de tratamiento con ese inmunosupresor en los casos rebeldes

Palabras clave: *Herpes gestationis*. Ciclosporina.

INTRODUCCIÓN

Herpes gestationis es una enfermedad infrecuente caracterizada por una erupción vesiculoampollosa intensamente pruriginosa que aparece en el embarazo o asociada a tumores derivados del trofoblasto. Aunque parece que no se asocia a mayor riesgo de aborto, sí parece predisponer a un bajo peso en el recién nacido y a prematuridad en el parto, independientemente del tratamiento realizado (1).

Su terapéutica fundamental son los corticosteroides, bien tópicos en los casos leves o sistémicos en los más resistentes (2). En ocasiones algunos pacientes no responden a altas dosis de corticosteroides o éstos están contraindicados, ensayándose otros fármacos para el control de la enfermedad como piridoxina, ritodrina o inmunosupresores como la ciclosporina A.

Describimos el caso de una mujer embarazada cuya enfermedad respondió cuando se asoció ciclosporina A al tratamiento corticosteroideo previo que no controlaba el proceso

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 25 años, sin antecedentes personales de interés, que había tenido un embarazo 5 años antes sin ninguna complicación cutánea u obstétrica y que en el segundo trimestre del actual embarazo, a las 20 semanas, comenzó con una erupción a nivel umbilical consistente en placas intensamente pruriginosas con algún elemento papuloso en brazos y resto del

RICARDO SUÁREZ FERNÁNDEZ**
SUSANA MEDINA MONTALVO*
LIDIA TRASOBARES MARUGÁN*
MERCEDES GARCÍA RODRÍGUEZ*

Servicio de Dermatología.

*Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares (Madrid).

**Hospital Universitario Gregorio Marañón.
Madrid.

Correspondencia

RICARDO SUÁREZ FERNÁNDEZ. Fuente del Berro, 22, 4.º izq. 28009 Madrid.

Aceptado el 4 de abril de 2001.

tronco. Fue tratada inicialmente con antihistamínicos y corticoterapia tópica durante una semana a pesar de lo cual el proceso cutáneo se extendió hasta ocupar casi toda la superficie del tronco, muslos y brazos, en forma de placas que llegaban a formar una superficie vesiculosa (Fig. 1). Se realizó una biopsia de una de las placas, viéndose en la tinción con hematoxilina eosina edema e infiltración por linfocitos y abundantes eosinófilos; la inmunofluorescencia directa mostró C3 lineal en la unión dermoepidérmica sin detectarse IgG. No se pudo realizar inmunofluorescencia indirecta. Se instauró tratamiento con 30 mg/ día de prednisona, aumentando a 40 mg y posteriormente a 50 mg/ día ante la falta de respuesta. Con esta última dosis el proceso cutáneo se estabilizó parcialmente,

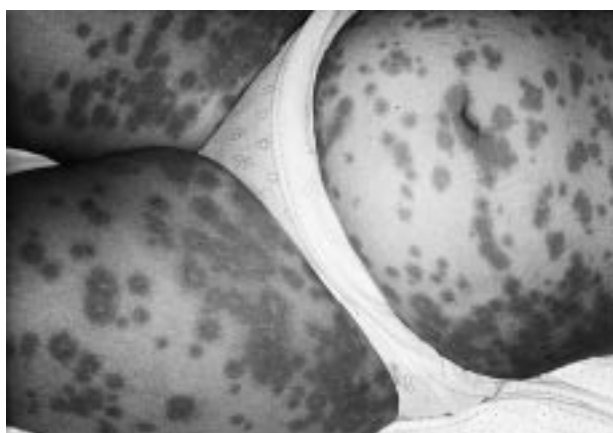


FIG. 1.—Lesiones en placas papuloampollosas en tronco y extremidades.

pero al intentar descender la dosis recidivaba y obligaba a mantener esa pauta.

Entre la analítica realizada, la serología para toxoplasma, VDRL, hepatitis B, hepatitis C y VIH eran negativas; los estudios de coagulación, anticuerpos antinucleares, bioquímica e iones eran normales, así como las cifras de funcionamiento renal (creatinina en sangre, aclaramiento de creatinina, proteínas en orina). Únicamente el hemograma mostraba una ligera eosinofilia del 4,6% ($1,2 \times 10^3$ /ml) y una hemoglobina de 11,8 g/dl.

Ante la imposibilidad de descender la dosis de corticosteroides, junto a la respuesta parcial a los mismos, al tiempo que aún restaba hasta el fin del embarazo, se decidió instaurar tratamiento con ciclosporina A (3 mg/kg/día) junto a 40 mg/día de prednisona cuando se encontraba en la semana 28. En 8 días el cuadro se estabilizó totalmente a nivel dermatológico y permitió el descenso rápido de la cifra de corticosteroides a 20 mg/día, que se mantuvo hasta la semana 34 + 5 en que se produjo la rotura espontánea de la bolsa y mediante oxitócicos alumbró un niño varón de 2.630 gramos, pretérmino, que mostró un test de Apgar de 10 a los 5 minutos.

A los 10 días del parto se descendió la dosis de prednisona y ciclosporina hasta su eliminación en 30 días. No ha vuelto a tener lesiones y el niño está en percentil 40 de talla y peso a los 5 meses. Los controles de seguimiento de tensión arterial y creatinina no mostraron variación alguna durante el tratamiento o después de él.

DISCUSIÓN

Herpes gestationis es una enfermedad que se presenta en uno de cada 10.000-60.000 embarazos, aunque también se han descrito casos asociados a coriocarcinoma y mola hidatidiforme (3). Aparece sobre todo en el segundo trimestre, con exarcebaciones en el puerperio. Consiste en el desarrollo de placas y pápulas muy pruriginosas que empiezan fundamentalmente a nivel umbilical (no en estrías), extendiéndose para afectar palmas y plantas (no mucosas) y apareciendo vesículas y ampollas con mayor o menor intensidad (4).

Histológicamente suele observarse una dermis papilar edematosa con infiltrados perivasculares ricos en eosinófilos, espongiosis variable y ampollas subepidérmicas con eosinófilos en su interior. También hay una discreta necrosis de células basales. Con inmunofluorescencia directa se puede ver en el 100% de los casos activos, el depósito lineal de C3 a nivel de la membrana basal (5), pudiéndose acompañar de IgG depositada a ese nivel en una cuarta parte de los casos. La inmunofluorescencia indirecta muestra un IgG 1 que fija complemento, también llamada factor hG, y

que se fija al péptido de 180 kD presente en la lámina lúcida. Es el mismo péptido que, junto a otro de 230 kD, fija anticuerpos circulantes en el penfigoide ampolloso.

Tras estudios inmunogenéticos se ha propuesto una teoría patogénica mediante la cual se expresarían formas aberrantes de antígeno clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en las vellosidades coriónicas, posiblemente derivadas del aporte paterno, con lo que se producirían anticuerpos contra ese antígeno placentario que mostrarían una reacción cruzada contra el antígeno de 180 kD de la membrana basal a nivel de la lámina lúcida (6).

Los pacientes con *herpes gestationis* no suelen tener grandes alteraciones analíticas salvo una discreta eosinofilia (7) y a veces albuminuria. La discusión estos últimos años, desde los estudios de Lawley (8), ha girado sobre la existencia o no de mayor riesgo para el feto. Estos estudios parecían indicar una mayor incidencia de aborto fetal. Sin embargo, tras recoger largas series de pacientes, el riesgo de aborto no parece mayor del habitual, aunque sí se ha encontrado alta prematuridad y bajo peso al nacer, independientemente de haber usado o no corticosteroides en el manejo terapéutico (9).

Aunque clásicamente se advierte de recidivas con los anticonceptivos orales o con nuevos embarazos, algunos no desaconsejan nuevos embarazos ya que no siempre se reproduce el cuadro. El diagnóstico diferencial más importante es con la llamada erupción polimorfa del embarazo, que suele empezar en las estrías (quizá es su origen patogénico por la distensión), y en la que la inmunofluorescencia directa e indirecta son negativas.

El tratamiento de elección son los corticosteroides que, aplicados tópicamente, pueden controlar procesos leves aunque habitualmente se necesitan 20-40 mg/día de prednisona oral que suele mejorar el cuadro rápidamente. Se han ensayado otras terapéuticas como la plasmaféresis (10), la piridoxina (11), la rito-drina (12) y los inmunosupresores. Existen casos en que la corticoterapia no es eficaz o está contraindicada (diabetes gestacional, etc.), por lo que se usan otros fármacos como la ciclosporina A (13). Con este fármaco se tiene una amplia experiencia debido a los numerosos casos de embarazos en trasplantadas de órganos sólidos, no pareciendo existir mayor riesgo de malformación congénita, aunque está incluida en la categoría C de fármacos empleables durante la gestación, ya que se ha observado prematuridad y retraso del crecimiento en el 40% de los neonatos. Se elimina en la leche materna, por lo que se recomienda no administrarla durante la lactancia. En los cerca de 600 embarazos de trasplantadas renales en tratamiento con ciclosporina A no se han observado problemas añadidos a los clásicos de hipertensión arterial o

aumento de creatinina sérica (14), pero dado el riesgo evidente de retraso en el crecimiento se recomienda usar la mínima dosis necesaria.

Existen pocos casos de tratamiento con tacrolimus en embarazadas (15), pero no han supuesto un retraso en el peso fetal, por lo que quizá se pueda usar en el futuro con menor riesgo.

Nosotros utilizamos en esta paciente ciclosporina A asociada a corticosteroides ante la dificultad para mantener controlado el cuadro dermatológico y teniendo en cuenta que los corticosteroides en el embarazo también suponen riesgos para el feto (retraso en el crecimiento, prematuridad) y para la madre (osteonecrosis, hipertensión, infecciones, etc.) (16, 17)

Abstract.—*Herpes gestationis* is a rare pruritic disease of pregnancy that, in some cases, produces prematurity and low weight of fetus.

We present a 25-year-old pregnant woman that at week 20th had *herpes gestationis* not controllable at all with 50 mg/ d prednisone and we added cyclosporine 3 mg/ kg/ d with rapid improvement.

We review this disease and the posible treatment with cyclosporine in resistant cases

Suárez Fernández R, Medina Montalvo S, Trasobares Marugán L, García Rodríguez M. Herpes gestationis treated with cyclosporine and corticosteroids. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:302-304.

Key words: *Herpes gestationis*. Cyclosporine.

BIBLIOGRAFÍA

- Mascaró JM, Lecha M, Mascaró J. Fetal morbidity in *herpes gestationis*. *Arch Dermatol* 1995;131:1209-10.
- Torné A, Martínez S, Coll O. Aspectos diferenciales entre herpes gestacional y erupción polimorfa. *Piel* 1993;8:241-6.
- Roger D, Vaillant L, Fignon A, y cols. Specific pruritic diseases of pregnancy. *Arch Dermatol* 1994;130:734-9.
- Shornick JK. *Herpes gestationis*. *Dermatol Clin* 1993;11: 527-33.
- Mascaró JM, Giudice G, Díaz L. Desmosomas y hemidesmosomas en enfermedades ampollosas autoinmunes. *Med Cutan Iber Lat Am* 1994;22:193-205.
- García E, Castro J, Karchmer S, y cols. Class II HMC typing across the ethnic barrier in pemphigoid gestationis. *Int J Dermatol* 1999;38(1):46-51.
- Borrego L, Peterson E, Díez LI, y cols. Polymorphic eruption of pregnancy and *herpes gestationis*: comparison of granulated cell proteins in tissue and serum. *Clin Exp Dermatol* 1999;24(3):213-25.
- Lawley TJ, Stingl G, Kalz SI. Fetal and maternal risk factor in *herpes gestationis*. *Arch Dermatol* 1978;114:552-5.
- Shornick J, Black J. Fetal risk in *herpes gestationis*. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:63-8.
- Van der Wiel A, Hart H, Flinterman J, y cols. Plasma exchange in *herpes gestationis*. *Br Med J* 1980;281:1041-2.
- Fosnaugh RP, Bryan HG, Order RL. Pyridoxina in the treatment of *herpes gestationis*. *Arch Dermatol* 1961;84:90.
- Dobson RL. *Herpes gestationis* and ritodrine. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1145.
- Paternoster DM, Bruno G, Grella P. New observations in *herpes gestationis* therapy. *Int J Gynecol Obst* 1997;56: 277-8.
- Lamarque V, Lelen MF, Manke C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with sandimmun. *Transplant Proc* 1997;29:2480.
- Huynh L, Min D. Outcomes of pregnancy and the management of immunosuppressive agents to minimize fetal risks in organ transplant patients. *Ann Pharmacoth* 1994;28: 1355-7.
- Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drugs use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23: 149-67.
- Sean M, Ware D. Immunosuppressive drugs and pregnancy. *Obst Gynecol Clin North Am* 1997;24:601-16.