

Tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas del penfigoide gestacional refractario al tratamiento convencional



Intravenous Immunoglobulin Therapy for Gestational Pemphigoid Refractory to Conventional Treatment

Sr. Director:

El penfigoide gestacional (PG) es una enfermedad ampollosa autoinmune rara que afecta a mujeres durante la gestación y se caracteriza por la aparición de placas, pápulas eritematosas y/o ampollas muy pruriginosas que suelen comenzar en la zona periumbilical¹.

El PG se presenta en el segundo o tercer trimestre del embarazo o en el puerperio, y puede ocasionar complicaciones fetales como bajo peso, malformaciones o parto pretérmino^{1,2}.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras dermatosis del embarazo, para lo cual la biopsia para realizar estudios histológicos convencionales es de poca utilidad. El diagnóstico se debe de realizar por técnicas de inmunofluorescencia directa o mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta o de detección antigénica, principalmente por ELISA (pero también se puede utilizar inmunoblot o inmunoprecipitación)¹.

Su tratamiento es complicado debido al limitado número de estudios de seguridad en gestantes. La mayoría de los corticoides sistémicos se consideran seguros, a pesar de haberse descrito efectos teratogénicos (anomalías orofaciales), riesgo de aborto y muerte fetal anteparto^{3,4}.

Aunque la mayoría de casos responden adecuadamente a los corticoides sistémicos, en algunos se necesitan terapias adyuvantes para disminuir la sintomatología, la dosis y el tiempo de administración de la corticoterapia.

A continuación se describen 4 casos refractarios a tratamiento con corticoides, que requirieron administración de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV).

Caso 1

Una mujer de 44 años con gestación gemelar comenzó en la semana 16 del embarazo con unas placas eritematosas pruriginosas en el abdomen y en ambas extremidades inferiores, que progresaron a los antebrazos y al tronco. Se realizó una biopsia e inmunofluorescencia directa (IFD), que confirmó el diagnóstico de PG (fig. 1).

El tratamiento inicial comenzó con prednisona 20 mg/día vía oral, con posterior aumento a 30 mg/día. No se objetó mejoría, por lo que se decidió en comité multidisciplinar utilizar ciclos mensuales con IgIV a una dosis de 1 g/kg/día durante 2 días consecutivos, siguiendo el protocolo de nuestro centro.

Tras la primera dosis las lesiones mejoraron notablemente, por lo que se pudo disminuir la dosis de prednisona progresivamente hasta 10 mg diarios. Se administraron 4

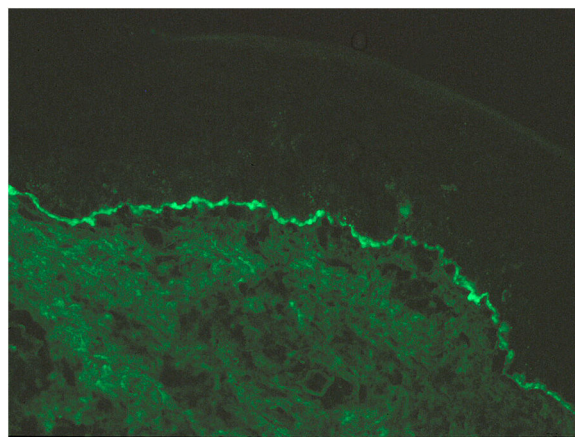


Fig. 1 Con el microscopio de inmunofluorescencia directa se observa un depósito lineal de IgG a lo largo de la unión dermoepidérmica.



Fig. 2 Placas eritematosas muy pruriginosas en el abdomen.

ciclos, observándose una remisión completa en la semana 34. Se realizó una cesárea por presentación podálica del primer gemelo en la semana 36.

El puerperio transcurrió sin incidencias, pudiendo retirarse la corticoterapia un mes posparto (fig. 2).

Caso 2

Una mujer de 42 años comenzó en la semana 24 con unas lesiones ampollas muy pruriginosas en el abdomen y los miembros inferiores. La biopsia e IFD confirmaron el diagnóstico de PG. Se instauró tratamiento con prednisona 30 mg/día. Las lesiones continuaron evolucionando, por lo que se decidió comenzar tratamiento con ciclos mensuales de IgIV en semana 30. Tras la primera administración se observó una clara mejoría, pudiéndose disminuir la dosis de prednisona a 20 mg/día. En semana 35 se realizó una cesárea por un fracaso de la inducción (tras rotura prematura de membranas). Tras el parto las lesiones desaparecieron, por lo que se retiró la medicación sin incidencias (fig. 3).



Fig. 3 Placas eritematosas pruriginosas con pequeñas ampollas afectando a ambos miembros inferiores.

Caso 3

Una mujer de 32 años comenzó a presentar en la semana 28 una erupción constituida por unas vesículas y unas placas eritematosas abdominales. Los hallazgos histológicos y la IFD confirmaron el diagnóstico de PG. Comenzó tratamiento con prednisona 30 mg/día, sin observarse mejoría, por lo que se decidió la administración de IgIV. Tras un primer ciclo, en la semana 30, se objetivó mejoría clínica. Debido a un repentino aumento de peso se decidió disminuir progresivamente la corticoterapia a 10 mg/día. Se administró un nuevo ciclo de IgIV en la semana 34. Debido a la aparición de trombocitopenia gestacional se aumentó de nuevo la dosis de prednisona a 20 mg/día. En la semana 35 tuvo lugar el parto de manera espontánea, sin incidencias. Tres semanas postparto se produjo un rebrote de las lesiones, por lo que se continuó con corticoterapia 2 meses más.

Caso 4

Una mujer de 40 años presentó en la semana 31 de embarazo unas placas eritemato-edematosas y vesículas distribuidas predominantemente en el abdomen, aunque también afectaba al resto del tronco y las extremidades. En la biopsia cutánea e IFD se diagnosticó de PG. Se obtuvo un buen control durante la gestación con 30 mg/día de prednisona vía oral. Se realizó una cesárea en la semana 37 tras fracaso de inducción por diabetes gestacional, con un postoperatorio sin incidencias. En el primer mes de puerperio presentó una reagudización, que requirió aumentar la corticoterapia hasta 60 mg/día, sin clara mejoría, por lo que se decidió administrar IgIV. Ante la escasa mejoría se programaron otros 2 ciclos, se disminuyó la corticoterapia a 40 mg/día y se inició metotrexato 15 mg/semana. Tras el tercer ciclo se pudo continuar con la pauta descendente de corticoides y de metotrexato hasta la completa desaparición del cuadro 12 meses después (fig. 4).

No se encontraron efectos secundarios en ninguno de los 4 casos descritos tras la administración de IgIV.

Los corticoides y antihistamínicos orales aparecen como primera opción en el tratamiento del PG⁵. Sin embargo, cuando estas terapias resultan insuficientes, el abanico tera-



Fig. 4 Placas eritematoedematosas dianiformes y vesículas en el abdomen.

péutico se reduce debido a los efectos secundarios y al potencial efecto embriotóxico de otras medicaciones inmunosupresoras.

En este punto la terapia con IgIV aparece como una opción segura, que ha demostrado su eficacia en otras enfermedades de etiología similar, como el pénfigo vulgar o la epidermólisis bullosa⁶.

Son muy pocos los casos de PG refractarios tratados con IgIV publicados en la literatura^{2,3,7-10}. Hasta donde conocemos, esta serie se trata de la más amplia publicada hasta ahora.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG, Gilliam JN. Herpes gestationis: Clinical and histological features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:214-24, [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(83\)70027-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(83)70027-7).
- Ko BJ, Whang KU. Intravenous immunoglobulin therapy for persistent pemphigoid gestationis with steroid induced iatrogenic Cushing's syndrome. *Ann Dermatol.* 2014;26:661-3, <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2014.26.5.661>.
- Gan DCC, Welsh B, Webster M. Successful treatment of a severe persistent case of pemphigoid gestationis with antepartum and postpartum intravenous immunoglobulin followed by azathioprine. *Australas J Dermatol.* 2012;53:66-9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00854.x>.
- Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: A prospective controlled study. *Reprod Toxicol.* 2004;18:93-101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2003.10.007>.
- Czernik A, Toosi S, Bystryjn JC, Grand SA. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: An update. *Autoimmunity.* 2012;45:111-8, <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2011.606452>.
- Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: An evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol.* 1999;140:865-74, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02817.x>.

7. Doiron P, Pratt M. Antepartum intravenous immunoglobulin therapy in refractory pemphigoid gestationis: Case report and literatura review. *J Cutan Med Surg*. 2010;14:189-92, <http://dx.doi.org/10.2310%2F7750.2009.09001>.
8. Kreuter A, Harati A, Breuckman F, Appelhans C, Altmeyer P. Intravenous immune globulin in the treatment of persistent pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:1027-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2004.07.052>.
9. Rodrigues CDS, Filipe P, Solana MDM, Soares de AL, Cirne de Castro J, Gomes MM. Persistent herpes gestationis treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:184-6, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0209>.
10. De la Calle M, Vidaurrázaga C, Martínez N, González-Beato M, Antolín E, Bartha JL. Successful treatment of a severe early onset case of pemphigoid gestationis with intravenous immunoglobulin in a twin pregnancy conceived with in vitro fer-

tilisation in a primigravida. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37:246-7, <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2016.1244809>.

F. Boria^{a,*}, R. Maseda^b, F. Albízuri^b y M. de la Calle^a

^a *Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*
^b *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: F.boria.alegre@gmail.com (F. Boria).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.04.016>

0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tratamiento de liquen escleroso y atrófico vulvar con láser de dióxido de carbono fraccionado. Presentación de cuatro casos



Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus With Fractional Carbon Dioxide Laser Therapy: A Report of 4 Cases

Sr. Director:

El liquen escleroso y atrófico (LEA) vulvar tiene un gran impacto en la calidad de vida. Además, puede degenerar en un carcinoma epidermoide¹⁻³.

La mayoría de los pacientes se pueden controlar con tratamientos de primera y segunda línea tópicos. Sin embargo, los casos recalcitrantes pueden precisar tratamientos como: retinoides, ciclosporina o terapia fotodinámica (TFD)³⁻⁵. Dichos tratamientos son crónicos y tienen una eficacia limitada, con recurrencias frecuentes y mala adherencia^{2,4}.

La cirugía se considera en alteraciones estructurales^{6,7}. El láser CO₂ se ha descrito principalmente en el LEA del pene. Sin embargo, son menos los casos publicados en el vulvar^{4,7,8}. En cuanto al modo fraccionado aparece solo de forma aislada en la literatura⁹. En este sentido, los autores publicamos el tratamiento de un LEA extragenital con láser erbium:YAG fraccionado¹⁰.

Presentamos cuatro casos, confirmados mediante biopsia, de LEA vulvar de larga evolución. Los principales síntomas fueron: prurito, dispareunia y malestar con aparición frecuente de heridas y erosiones. Todas las pacientes habían utilizado tratamientos previos con mal control. Cabe destacar que una paciente había realizado tratamiento con láser Nd:YAG y otra con ciclosporina y TFD (tabla 1).

Las pacientes fueron tratadas con láser CO₂ (Lumenis® AcuPulse) en modo fraccionado profundo con los siguientes parámetros: 15-175 mJ y 10-20% densidad. Las sesiones se realizaron a intervalos mensuales hasta alcanzar la remisión, con un total de cinco a siete sesiones. Inicialmente se realizaron bajo anestesia intralesional, pero posteriormente se sustituyó por anestesia tópica con buen control del

dolor. El tiempo de recuperación fue rápido y bien tolerado. Durante dicho periodo se aconsejó el uso de antibióticos tópicos. No se realizó profilaxis antiviral por no tener antecedentes de herpes genital ninguna de las pacientes. En caso de antecedentes positivos hubiera sido precisa dicha profilaxis. Las pacientes no realizaron ningún tratamiento de forma concomitante.

Se observó una mejoría de los siguientes signos: eritema, leucoderma, elasticidad cutánea, reducción de las erosiones y fisuras, color y textura de la piel normal (figs. 1 y 2). A nivel histológico también se pudo objetivar dicha mejoría en la paciente 1 (fig. 3). En el resto de las pacientes no se realizó biopsia postratamiento.

Las pacientes estuvieron muy satisfechas con el tratamiento y lo evaluaron con una mejoría mayor del 75%. La disminución de los síntomas se pudo apreciar desde las primeras sesiones (1-3), siendo el prurito el primer síntoma en mejorar. La paciente 1 presentó un aumento de la elasticidad y mejoría de la dispareunia. Pensamos que esta paciente requirió de más sesiones porque se utilizaron parámetros más bajos. La paciente 2 refirió una gran mejoría en la sensación de quemazón que previamente le limitaba el uso de la ropa. En esta paciente la mejoría fue objetivada también por su ginecólogo. Además, ha vuelto a tener relaciones con penetración que antes estaban imposibilitadas. De forma similar la paciente 3 ha intentado tener relaciones cuando antes le limitaba el miedo al dolor. En ella la mejoría fue notable desde la primera sesión cuando no había mejorado con ninguno de los tratamientos previos. A título de curiosidad, llevaba un diario de su sintomatología que quedó en blanco tras las primeras sesiones. Consideramos estos resultados muy significativos dado que las pacientes refirieron previamente que la enfermedad afectaba su calidad de vida entre 8-9 sobre 10. Durante el seguimiento las pacientes estuvieron libres de síntomas sin requerir de más tratamientos. En tres de las pacientes se realizó con posterioridad láser CO₂ fraccionado intravaginal para mejoría de la atrofia vaginal propia de la menopausia. En las pacientes 1 y 4 se realizó una sesión de mantenimiento a los seis meses. En la primera por persistencia de molestias en la zona de episiotomía y en la cuarta por aparición de sinequias en clítoris en zona no tratada previamente.