

Gestante con pénfigo foliáceo endémico y producto libre de enfermedad. Caso clínico

Carlos Galarza¹, Ericson L Gutiérrez¹, Willy Ramos¹, Mercedes Tello^{1a}, Gerardo Ronceros¹, Sergio Alvizuri², Filda Valverde^{2b}, Alex G Ortega-Loayza³.

Endemic pemphigus foliaceus in a pregnant woman. Report of one case

Endemic pemphigus foliaceus (EPF) in an autoimmune skin disease present in areas of the Amazonia. We report a 36 year-old woman who presented EPF at 17 weeks of pregnancy. At 29 weeks, she started antimicrobial treatment and steroids. At the moment of delivery, the disease was in remission and cutaneous lesions were not seen in the neonate. Indirect immunofluorescence titers of total IgG in the mother and in the neonate were negative. Sixteen months later, IgG titers in the offspring were 1/20 and remained negative in the mother, who was on low doses of oral corticosteroids (Rev Méd Chile 2009; 137: 1205-8).

(Key words: Autoimmune diseases; Pemphigoid gestationis; Pemphigus)

Recibido el 5 de enero, 2009. Aceptado el 1º de julio, 2009.

Financiamiento: El seguimiento de esta paciente fue financiado en parte por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos a través de su Unidad de Investigación (UDI-UNMSM).

¹Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Lima, Perú. ²Unidad de Inmunodiagnóstico, Hospital EsSALUD "Guillermo Almenara Irigoyen", Lima, Perú. ³Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA.

^aBióloga

^bTecnóloga Médica

El pénfigo foliáceo endémico (PFE) es una enfermedad ampollar autoinmune, endémica en áreas de la Amazonia¹. Histológicamente se caracteriza por acantolisis subcorneal e inmunoló-

gicamente por la presencia de autoanticuerpos circulantes IgG4 contra la glicoproteína desmosomal del grupo de las caderinas, identificada como desmogleína 1 del epitelio escamoso de la piel². La producción de anticuerpos estaría vinculada a la presencia de antígenos ambientales existentes en los focos endémicos para la enfermedad, los cuales desencadenarían reacción cruzada con las células de la epidermis³.

Galarza et al establecieron el perfil clínico epidemiológico e inmunopatológico del PFE en el Perú, encontrando áreas endémicas en Ucayali,

Correspondencia a: Dr. Ericson Leonardo Gutiérrez Ingunza. Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Avenida Grau Cdra 13 s/n, Lima 01. Perú. Tel: (51-1) 328-4748. Fax: (51-1) 328-5087. E mail: eringunza@yahoo.es

Loreto, Huánuco, Junín, Amazonas y San Martín⁴. Asimismo, Ortega-Loayza et al reportaron la presencia de anticuerpos antidesmogleína-1 en 31,7% (13/41) sujetos sanos provenientes de áreas endémicas⁵.

En general, el pénfigo es poco común en niños y neonatos⁶. Existen reportes previos de pénfigo vulgar neonatal (PVN) en hijos de pacientes con pénfigo vulgar (PV) en fase activa⁷ y en remisión⁸⁻¹⁰. La enfermedad se desencadenaría por el pasaje transplacentario de autoanticuerpos dirigidos contra la epidermis.

Existen tres comunicaciones previas de pénfigo foliáceo no endémico neonatal¹¹⁻¹³; sin embargo, no se han reportado casos de PFE neonatal. Un estudio previo muestra que gestantes con PFE presentan niños libres de enfermedad, aunque algunos de estos casos presentaron inmunofluorescencia directa débilmente positiva e inmunofluorescencia indirecta con títulos bajos¹⁴.

Se reporta el caso de una gestante proveniente de un área endémica de Perú, que presentó PFE desde la

semana 17 de gestación y tuvo seguimiento clínico y de laboratorio hasta 16 meses después del parto. Su recién nacida, sana, no tuvo PFE neonatal.

CASO CLÍNICO

Mujer de 36 años, proveniente del Centro Poblado La Florida situado en la localidad de Sanibeni, Satipo-Perú. Gran multigesta (G6P: 6006), sin antecedentes previos de importancia.

Inició su enfermedad aproximadamente a las 17 semanas de gestación actual, con lesiones cutáneas tipo ampollas superficiales, blandas, generalizadas, las cuales drenaban líquido transparente que en dos semanas se tornó amarillento. Fue atendida en el Hospital de Apoyo Local, donde se inició tratamiento antibiótico parenteral, siendo posteriormente derivada a Lima para manejo especializado.

Ingresó a las 29 semanas de gestación al Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo, donde se confirmó el diagnóstico



Figura 1. (A), (C), (D) gestante de 29 semanas se aprecian lesiones descamativas superficiales generalizadas; (B) 16 meses después las lesiones han remitido con corticoterapia oral.

de PFE. En una biopsia de piel, la histopatología mostró vesículas subcórneas con acantolisis del estrato granuloso, además de un infiltrado inflamatorio crónico.

Se inició tratamiento con prednisona vía oral, 80 mg/d, aplicación de permanganato de potasio en las zonas erosionadas y antibioticoterapia sistémica.

La paciente permaneció hospitalizada durante cuatro semanas, presentando mejoría clínica parcial, indicándose el alta con corticoterapia vía oral. Reingresó cuatro semanas después por presentar ruptura prematura de membranas (RPM) de 12 h, además de pródromos de trabajo de parto.

Se asistió un parto vaginal, obteniendo una recién nacida viva, de 3.300 g y Apgar 1':9, 5':9. Clínicamente no se apreciaron lesiones dérmicas en ella, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) para IgG total realizada a la madre y a la neonata mostró títulos negativos.

La madre no presentó complicaciones y fue dada de alta al día siguiente, la neonata se mantuvo con tratamiento antibiótico parenteral durante 7 días por presentar sepsis como consecuencia de la RPM; posteriormente tuvo mejoría clínica y laboratorial, por lo que fue dada de alta en buenas condiciones y regresaron ambas a su residencia en Satipo.

Se realizó seguimiento clínico e inmunológico a los 16 meses del nacimiento, mostrando características clínicas normales en ambas, pero en la niña la IFI varió de negativo a títulos de 1/20, la madre se encontraba con corticoterapia oral a bajas dosis.

DISCUSIÓN

Comunicamos el caso de una paciente con diagnóstico de PFE que presentó parto con recién nacida libre de enfermedad. Se ha definido que los anticuerpos predominantes en el PV son de tipo antidesmogleína 3 (anti-Dsg3) y los predominantes en el pénfigo foliáceo son de tipo antidesmogleína 1 (anti-Dsg1); sin embargo, ambos anticuerpos pueden encontrarse en ambas enfermedades¹.

En el adulto, la desmogleína-1 (Dsg1) se encuentra en toda la epidermis, pero se expresa principalmente en las capas superficiales, débil-

mente en las capas profundas y aún menos en las mucosas¹⁵, en tanto que la desmogleína-3 (Dsg3) se expresa sólo en las capas basales y suprabasales en la piel y a través de todas las capas de las mucosas¹⁶.

Se ha sugerido que en el caso del PF los anti-Dsg1 sólo pueden inducir ampollas en las capas superficiales porque ahí no se co-expresan Dsg1 y Dsg3; estos anticuerpos no podrían inducir ampollas en las mucosas debido a que en estas zonas se expresa predominantemente Dsg3¹⁶.

En el pénfigo vulgar la situación dependería de la etapa de la enfermedad. En un inicio, cuando se expresa anti-Dsg3, habría compromiso de mucosas; posteriormente, cuando se expresan ambos anti-Dsg1 y anti-Dsg3, se producirían las ampollas en las capas más profundas de la piel¹⁶.

Algunos autores proponen una distribución diferente de estos antígenos en la piel del neonato, aunque en el caso de las mucosas sería similar¹⁷.

En neonatos se encuentran Dsg1 y Dsg3 en todas las capas de la epidermis, con mínimas cantidades de Dsg1 en las capas basales y suprabasales.

De acuerdo a la teoría de la compensación, la piel del neonato no debería ser afectada por la anti-Dsg1 debido a que la Dsg3 provee protección. Esto es consistente en la literatura, porque en la mayoría de los casos, las gestantes con PF presentan partos con neonatos libres de enfermedad.

Existen tres casos comunicados de PF no endémico neonatal, en los cuales se encontraron títulos de anticuerpos en las madres de 1/640¹¹, 1/320¹² y 1/640¹³ así como 1/80, 1/320 y 1/160 en los neonatos, respectivamente. Por el contrario, en una serie de 19 gestantes con PFE, con títulos variables de anticuerpos, ninguno de los neonatos pasaron del nivel 1/40, presentándose éstos últimos libres de enfermedad. Algunos autores consideran como punto de corte un nivel de anticuerpos de 1/40, por encima del cual se presentaría el PF en el neonato¹¹.

Sin embargo, aun con títulos altos de anticuerpos la teoría de la compensación no podría explicar la aparición de ampollas en los niños nacidos de madres con PF, por lo cual dichos casos serían muy inusuales. Esto se debería a la pérdida de la distribución normal de la Dsg3 en las capas superiores de la epidermis o a que sus madres hayan desarrollado también anti-Dsg3¹².

En el presente caso, al momento del parto la enfermedad en la madre ya había sido controlada con corticoterapia, mostrando IFI negativa. De esta manera no habría descarga de anticuerpos hacia la placenta, y la recién nacida también mostró títulos negativos.

Durante el seguimiento la niña varió sus títulos de anticuerpos, de negativo a 1/20. Recientemente Ramos et al demostraron que 45% de familiares de pacientes con PFE presentan anticuerpos anti Dsg-1, siendo más frecuente en familiares de primer grado¹⁸.

Asimismo, los sujetos sanos expuestos a la ecología de los focos de PFE pueden desarrollar

anticuerpos antidesmogleína 1 como un trastorno inmunológico previo al desarrollo de la enfermedad que se desencadenaría en individuos genéticamente predispuestos por presentar alelos HLA DRB1*102, 0404 y 1406¹⁸.

En conclusión, el PF neonatal es una enfermedad extremadamente rara y no se han reportado casos de PFE neonatal. Se reporta el primer seguimiento de una paciente con PFE desde la gestación hasta 16 meses después del parto. La aparición de anticuerpos IgG en el recién nacido podría explicarse por el vínculo familiar con la paciente o por la exposición a factores ambientales en el área endémica de procedencia.

REFERENCIAS

- GALARZA C, RONCEROS G, MENDOZA D, SÁNCHEZ G, VILCARROMERO V, RAEZ E. Pénfigo Foliáceo Endémico en el Departamento de Ucayali-Perú. Reporte de 16 casos. *Ann Fac Med Lima* 2002; 63: 19-24.
- HANS-FILHO G, AOKI V, RIVITTI E, EATON DP, LIN MS, DÍAZ LA. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem)-1998. *Clin Dermatol* 1999; 17: 225-35.
- RIBEIRO AM, ALVAREZ RR, FRIEDMAN H, CAMPBELL I. The profile of fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus) at the University Hospital of Brasilia-Brazil. Epidemiological and clinical considerations. *Int J Dermatol* 2005; 44: 293-8.
- GALARZA C, RAMOS W, JIMÉNEZ G, RONCEROS G, HANCCO J, DÍAZ J ET AL. Pénfigo foliáceo endémico en el Perú: caracterización clínica, epidemiológica e inmunopatológica. *Dermatol Peru* 2006; 16: 214-9.
- ORTEGA-LOAYZA AG, RAMOS W, ELGART G, BOUMAN P, JIMÉNEZ G, ÁVILA J ET AL. Antibodies against desmoglein 1 in healthy subjects in endemic and nonendemic areas of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in Peru. *Int J Dermatol* 2006; 45: 538-42.
- GALARZA C, ORTEGA-LOAYZA AG, RAMOS W, HURTADO J, LINDO G, ÁVILA J ET AL. Pénfigo foliáceo endémico y pénfigo vulgar en pacientes de edad pediátrica en Ucayali. *Dermatol Peru* 2004; 14: 99-103.
- CAMPO-VOEGELI A, MUÑOZ F, MASCARÓ JM, GARCÍA F, CASALS M, ARIMANY JL ET AL. Neonatal pemphigus vulgaris with extensive mucocutaneous lesions from a mother with oral pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2002; 147: 801-5.
- FENNICHE S, BENMOUSLY R, MARRAK H, DHAOUI A, AMMAR FB, MOKHTAR I. Neonatal Pemphigus Vulgaris in an Infant Born to a Mother with Pemphigus Vulgaris in Remission. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 124-7.
- TOPE WD, KAMINO H, BRIGGAMAN RA, RICO MJ, PROSE NS. Neonatal pemphigus vulgaris in a child born to a woman in remission. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 480-5.
- STORER JS, GALEN WK, NESBITT LT JR, DE LEO VA. Neonatal pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 929-32.
- WALKER DC, KOLAR KA, HERBERT JORDAN RE. Neonatal pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1308-11.
- AVALOS-DÍAZ E, OLAGUE-MARCHAN M, LÓPEZ-SWIDERSKI A, HERRERA-ESPARZA R, DÍAZ LA. Transplacental passage of maternal pemphigus foliaceus autoantibodies induces neonatal pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1130-4.
- HIRSCH R, ANDERSON J, WEINBERG JM, BURNSTEIN P, ECHT A, FERMIN J ET AL. Neonatal pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S187-9.
- ROCHA-ALVAREZ R, FRIEDMAN H, CAMPBELL IT, SOUZA-AGUIAR L, MARTINS-CASTRO R, DÍAZ LA. Pregnant women with endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) give birth to disease-free babies. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 78-82.
- ESPAÑA A, DÍAZ LA, MASCARÓ JM JR, GIUDICE GJ, FAIRLEY JA, TILL GO ET AL. Mechanisms of Acantholysis in Pemphigus Foliaceus. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 85: 83-9.
- BLACK M, MIGNOGNA MD, SCULY C. Number II. Pemphigus vulgaris. *Oral Dis* 2005; 11:119-30.
- WU H, WANG ZH, YAN A, LYLE S, FAKHARZADEH S, WAHL JK ET AL. Protection against pemphigus foliaceus by desmoglein 3 in neonates. *N Engl J Med* 2000; 343: 31-5.
- RAMOS W, ORTEGA-LOAYZA AG, HANCCO J, GUTIÉRREZ EL, HURTADO J, JIMÉNEZ G ET AL. Inmunopatología de sujetos sanos de un área endémica para pénfigo foliáceo en Perú: Estudio comparativo con familiares. *Acta Med Per* 2007; 24: 144-9.