

PEMFIGOIDUL GESTAȚIONAL

PEMPHIGOIDES GESTATIONIS

MIHAELA ȚOVARU*, DELIA BOTEZATU*, IRINA TUDOSE**, MARIA GRIGORE**,
SIMONA ROXANA GEORGESCU*

Rezumat

Pemfigoidul gestațional (PG) este o boală autoimună rară ce apare în timpul sarcinii.

Prezentăm cazul unei paciente gravide, trimestrul al 3-lea de sarcină, la a doua sarcină, ce se prezintă pentru erupție polimorfă, diseminată formată din papule și placarde bine-delimitate, eritematoase, intens pruriginoase cu debut în jurul ombilicului și cu extindere progresivă, cu formare de bule cu lichid clar la nivel plantar. Pacienta asociază hepatită autoimună.

Pe baza examenului clinic, histopatologic și imuno-fluorescenței directe s-a stabilit diagnosticul de pemfigoid gestațional.

Evoluție favorabilă a leziunilor, ameliorarea pruritului și absența leziunilor buloase noi sub corticoterapie generală. Prognosticul matern și fetal a fost bun. PG trebuie diferențiat de alte dermatoze ce apar în sarcină, în special de erupția polimorfă din sarcină (PUPPP). Biopsia și imuno fluorescența directă (IFD) sunt metodele de elecție pentru diagnostic. Prezentăm și date generale din bibliografia de specialitate legate de pemfigoidul gestațional.

Cuvinte cheie: pemfigoid gestațional, boală autoimună, erupție pemfigoid-like.

Intrat în redacție: 12.11.2014

Acceptat: 9.12.2014

Summary

Pemphigoides gestationis (PG) is a rare autoimmune disease that presents during pregnancy.

We present the case of a female patient, pregnant, on third trimester of pregnancy with a report of severely pruritic spread polymorphic eruption, formed by erythematous papules and plaques that begins on the abdomen periumbilical and later, spreads and forms tense bullae that are localized on the soles. The patient also presents autoimmune hepatitis.

The clinical exam, histopathological examination and direct immunofluorescence confirm the diagnosis of PG.

The developing was propitious with the regression of the lesions and the absence of new bullae. The maternal and fetal prognostic was good. PG should be differentiated from polymorphic eruption of pregnancy, also known as pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP). Biopsy and direct immunofluorescence give the key to an accurate diagnosis.

Key words: pemphigoid gestationis, autoimmune disease, eruption pemphigoid-like.

Received: 12.11.2014

Accepted: 9.12.2014

* Clinica de Dermato-Venerologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Boli Tropicale "Prof. Dr. Victor Babeș", București.
Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases "Prof. Dr. Victor Babeș", Department of Dermato-Venereology, Bucharest.

** Departamentul de histopatologie, Spitalul Clinic "Prof. Dr. Victor Babeș", București
Clinical Hospital "Prof. Dr. Victor Babeș", Department of Histopathology, Bucharest.

Introducere

Pemfigoidul gestațional este o dermatoză buloasă rară, auto-limitată cu o incidență de 1 la 50.000 de cazuri, descrisă la gravide. Termenul de pemfigoid gestațional a fost propus în 1982 de Black și Holmes ca o alternativă la vechea denumire – herpes gestațional. El a fost preferat datorită legăturii strânse clinice și imunopatologice dintre PG și grupul de patologii buloase, și din lipsa asocierii PG cu infecția herpetică sau a unei etiologii virale dovedite. Boala este mai frecventă la albi comparativ cu alte rase datorită rolului patogenetic presupus al antigenelor din complexul major de histocompatibilitate HLA DR-3 și DR-4 [1-3].

Caz clinic

Prezentăm cazul unei paciente de sex feminin, în vârstă de 35 de ani, din mediul urban, gravidă aflată în săptămâna 32, trimestrul al 3-lea de sarcină, la a doua sarcină. Pacienta se prezintă în clinica noastră pentru erupție polimorfă, diseminată, intens pruriginoasă. Debutul leziunilor cutanate a fost în urmă cu o săptămână înainte de prezentarea în clinică. Examenul local în momentul internării evidențiază o erupție polimorfă diseminată, cu debut la nivel periumbilical și extindere progresivă, simetrică pe abdomen, trunchi, membre superioare și inferioare, palme și plante cu respectarea extremității cefalice și a mucoaselor. Erupția este formată din papule eritematoase în piele sănătoasă, discrete sau parțial confluate, asociate cu placarde eritemato-pruriginoase, discret edematoase, rotund-ovalare, bine delimitate cu aspect figurat anular, cu halou eritematos periferic și centru palid, ușor deprimat. Pe parcursul evoluției erupției s-au dezvoltat bule cu lichid clar situate pe fețele laterale ale halucelui drept și stâng.

Din antecedentele personale reținem că este bigestă, primipară, fără antecedente de patologii cutanate în timpul sarcinii anterioare. În urmă cu șase ani, înainte de prima sarcină a fost diagnosticată cu hepatită autoimună – probele paraclinice la acel moment (TGO și TGP cu valori înalt crescute, ASMA pozitivi). ANA, Ac anti-ADN, LKM1, pANCA, AgHBs, Ac anti-HCV, CMV IgM, EBV IgM, HAV IgM, Mycoplasma pn.Ig M, Toxoplasma Ig M, Hiv Ac/Ag

Introduction

Pemphigoid gestationis (PG) is a rare, self-limiting blistering dermatosis of pregnancy and the puerperium with an incidence of 1 in 50 000 pregnancies. Widely used in Europe, the term Pemphigoid gestationis was proposed in 1982 by Holmes and Black as an alternative to the old name herpes gestationis, because of the strong clinical and immunopathological relationship between PG and the pemphigoid disorders group, as well as the lack of any evidence of true herpetic infection. The disease is more susceptible to Caucasians than other races due to the involved role of the MHC class II HLA antigens DR3 and DR4 [1-3].

Clinical case

We present the case of a 35-year old female patient, from the urban area, pregnant at 32 weeks of gestation, third trimester, on the second pregnancy. She addresses to our clinic with a report of a severely pruritic polymorphic eruption from one week duration.

Local examination on the admission revealed spread polymorphic eruption that began on the abdomen, periumbilically and progressive spread that involved symmetrically the abdomen, trunk, extremities, palms and soles, the face and mucous membranes usually spared. The eruption was formed of erythematous papules on normal coloured skin, associated with pruritic, erythematous plaques, with clear limits, discreet oedema, egg-shaped, with an annular appearance, erythematous peripheral ringed-form and pale nucleus, easy depressed. The clinical course of the eruption was with tense bullae situated on the right and left halluces.

Personal history showed that was gravida 2, para 1 with no cutaneous pathologies during the first pregnancy. The patient was diagnosed 6 years ago, before the first pregnancy, with autoimmune hepatitis - laboratory markers: ALT and AST highly elevated and positive ASMA. ANA, anti-dsDNA antibodies, LKM1, pANCA, AgHBs, anti-HCV antibodies, CMV IgM, EBV IgM, HAV IgM, Mycoplasma pn.Ig M, Toxoplasma Ig M, Hiv Ac/Ag -negative. She didn't attend any treatment, at the moment, the laboratory markers are normal.

Biopsy results showed orto and parakeratosis, acanthosis, papillomatosis, mild spongiosis. Marked papillary dermal oedema

–negative. Pacienta nu a urmat niciun tratament, în prezent probele paraclinice sunt în limite normale.

S-a practicat examen histopatologic din leziune cutanată ce relevă moderată orto și parakeratoză, acantoză și papilomatoză, moderată spongioză. La nivel dermal marcat infiltrat inflamator limfocitar cu frecvente eozinofile, dispus dens perivascular, focal cu diapedeză transmurală, cu frecvente eozinofile difuz interstițial, capilare turgescențe cu tumefiere endotelială. Nu se evidențiază plan de clivaj subepidermal, hiperpigmentare bazală epidermală focală.

Imunofluorescența directă relevă depozit linear accentuat de C3 de-a lungul membranei bazale și depozit linear de IgG.

Pe baza examenului clinic, histopatologic și a IFD s-a formulat diagnosticul de pemfigoid gestațional.

Se instituie tratament topic cu dermatocorticoizi potenți – Clobetasol, 2 aplicații/zi și sistemic cu antihistaminice – Clorfeniramina – 1cp/zi timp de 5 zile, cu progresia erupției, diseminarea leziunilor pe extremități și apariția de bule. Se decide continuarea tratamentului cu antihistaminic și a tratamentului topic cu Clobetasol, administrarea corticoterapiei sistemice (cu acordul medicului ginecolog) cu Prednison 20 mg/zi timp de o săptămână, cu scăderea progresivă a dozei (câte 5 mg/săptămână timp de 3 săptămâni) cu o evoluție favorabilă a leziunilor, ameliorarea pruritului și absența leziunilor buloase noi. Înainte de naștere nu au mai apărut leziuni noi, iar cele vechi în proces de vindecare. Post-partum, reapariția erupției la circa 10 zile de la naștere care a evoluat favorabil cu tratament local.

Discuții

Pemfigoidul gestațional (PG) este o dermatoză rară ce apare întotdeauna în timpul gravidității. Clasic, se prezintă ca un rash intens pruriginos, urticarian ce apare în trimestrul al doilea sau al treilea de sarcină, rapid progresiv spre erupție veziculo-buloasă, pemfigoid-like. Rolul predominant este atribuit anticorpilor de tip Ig G îndreptați împotriva zonei membranei bazale. Mecanismul patogenic al pemfigoidului gestațional nu este complet elucidat. PG este o

and mixed perivascular inflammatory cell infiltrate with numerous eosinophils; lymphocytes tend to cluster along the zone of the basement membrane. No evidence of necrosis of the basal cell layer.

Direct immunofluorescence (DI) revealed a heavy linear deposition of C3 along the basement membrane and a linear deposition of IgG.

Based on the clinical exam, histopathological findings and immunofluorescence direct the diagnosis of PG was established.

The patient was initially treated with potent topical steroids – Clobetasol, twice per day and systemic treatment with oral antihistamines- Clorfeniramina- one pill/day, 5 days, with the progression of the eruption, localized on extremities and the appearance of bullae. We decided to continue the treatment and add systemic steroids (with the gynecologist's advice) – Prednison 20mg/day for a week and after that, we started the progressive decrease of the dose (5 mg each week for 3 weeks) with a favorable evolution of the lesions, the improvement of itchiness and the absence of new lesions. Other new lesions didn't appear and the old ones in remission before birth. The eruption reappeared 10 days after nascency, but the evolution was good under topical steroids.

Discussions

PG is a rare dermatosis that almost exclusively presents during pregnancy. Typical onset of PG is with severe pruritus that is soon followed by the appearance of erythematous urticarial papules and plaques that may become target-like or polycyclic in the third or second trimester of pregnancy, rapidly-progressive to the formation of clustered, tense vesicles and bullae, pemphigoid-like. The prevalent role is attributed to auto antibodies IgG-like against the basement membrane. The pathogenesis of PG is not fully established. PG is an autoimmune disease, the main antigenic determinant of PG is collagen XVII, a constituent of both skin and placenta [4]. The antibodies cross-react with collagen XVII in the skin, form immune complexes there, activate complement and recruit inflammatory cells [4]. An established strong association of PG with hormonal determinants, namely pregnancy, menstruation and oral contraceptives, along with an HLA predisposition suggests a complex



Fig. 1. Placarde eritemato-edematoase, anulare la nivel periombilical
Fig. 1. Erythematous plaques with oedema and annular appearance periumbilical



Fig. 2. Papule și placarde eritemato-edematoase la nivelul abdomenului
Fig. 2. Erythematous papules and plaques with oedema on the abdomen



Fig. 3. Papule eritematoase la nivelul trunchiului
Fig. 3. Erythematous papules on the trunk



Fig. 4. Bullă cu lichid clar la nivelul halucelui drept
Fig. 4. Bulla with clear liquid on the right hallux

boală autoimună, determinantul antigenic principal fiind colagenul XVII, constituent atât al pielii, cât și al placentei [4]. Anticorpul reacționează cu colagenul XVII din piele, formează aici complexe imune, activează complementul și recrutează celule inflamatorii [4]. Legătură strânsă dintre PG, determinanți hormonal, contraceptive orale, asociate cu predispoziția genetică (HLA-DR3, DR4) pledează pentru un mecanism patogen complex modulată de reglarea hormonală și susceptibilitatea genetică.

Dezvoltarea PG este genetic predeterminată datorită prezenței antigenelor HLA DR3 și DR4 din CMH clasa a II-a (61-85% dintre paciente

pathogenic mechanism modulată by hormonal regulation and genetic susceptibility.

The development of PG is genetically predetermined by the presence of the MHC class II HLA antigens DR3 and DR4 (61–85% of the patients express DR3, 52% express DR4 and 43–45% express the combination DR3/DR4) [5]. MHC class III antigens may also be implicated in the pathogenesis of the disease since most patients with PG carry a null allele for the C4 complement component [13].

The importance of endocrine determinants as modulating factors for the activity of PG is well established. Progesterone depresses the antibody production and exhibits an immunosuppressive



Fig. 5. Aspect post-corticoterapie
Fig. 5. Clinical appearance after corticotherapy

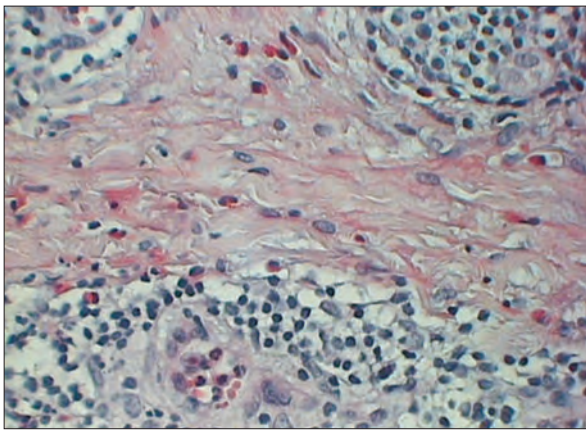


Fig. 7. Infiltrat inflamator dermic cu eozinofile dispus perivascular și interstițial, spongioză moderată
Fig. 7. Perivascular and interstitial dermal inflammatory infiltrate, mild spongiosis

prezintă HLA DR3, 52% HLA DR4 și 42-45% posedă combinația DR3/DR4) [5]. Antigenele din CMH clasa a III-a pot fi de asemenea, implicate în patogeneza bolii deoarece majoritatea pacientelor cu PG sunt purtătoare de alelă nulă pentru componenta C4 a complementului[13].

Rolul factorilor endocrini în patogeneza PG este de asemenea, demonstrat. Progesteronul deprimă producția de anticorpi (împotriva colagenului XVII) și are rol imunosupresiv similar glucocorticoizilor reprezentând un factor inhibitor în PG. Nivelul de progesteron este crescut în ultimele săptămâni de sarcină și scade semnificativ post-partum, explicând evoluția naturală a pemfigoidului gestațional. În plus, nivelul de progesteron este de asemenea, scăzut

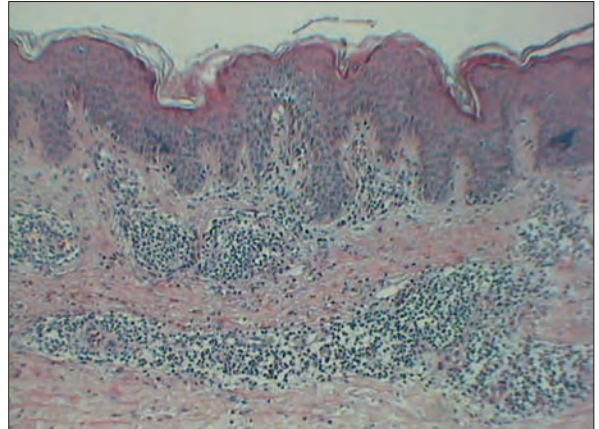


Fig. 6. Hex10 – Moderată orto și parakeratoză, papilomatoză, spongioză dermică, marcat infiltrat inflamator limfocitar mix cu numeroase eozinofile
Fig. 6. Ortho and parakeratosis, papillomatosis, mild spongiosis, marked mixed perivascular inflammatory cell infiltrate with numerous eosinophils

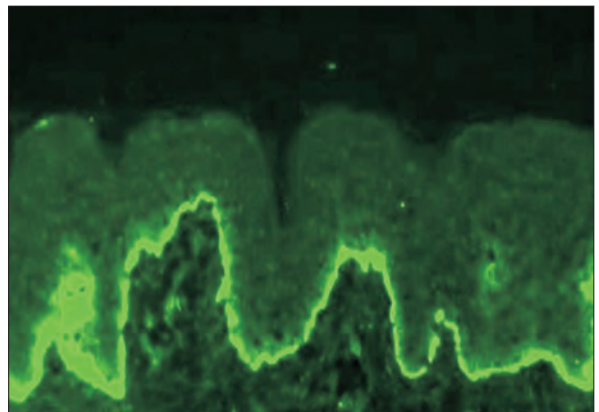


Fig. 8. IFD arată prezența depozitului linear de C3 de-a lungul membranei bazale
Fig. 8. Direct immunofluorescence shows strong continuous linear deposition of C3 along basement membrane zone

effect similar to glucocorticosteroids and may act as an inhibiting factor for PG. Progesterone levels are high in the last few gestational weeks and they fall immediately after delivery. This is consistent with the natural course of PG with a relative remission in the last trimester followed by a flare postpartum. Serum progesterone levels also fall premenstrually which may account for the premenstrual flares of the disease. Similarly, estrogen has been shown to have some immune-enhancing properties by increasing the B-cell response and that may well explain its stimulatory effect on PG [6].

în perioada premenstruală ce coincide cu posibilele perioade de exacerbare ale bolii. În mod similar și estrogenul pare să aibă efect imunomodulator prin creșterea răspunsului limfocitelor de tip B, explicându-se astfel efectul stimulator în PG [6].

Particularități clinice și evoluția naturală a bolii

Debutul tipic al PG este cu prurit sever, rapid urmat de apariția papulelor, plăcilor și placardelor eritematoase, urticariene. La câteva zile sau săptămâni distanță de la debut, erupția progresează spre formarea de vezicule și bule în tensiune localizate pe eritemul urticarian. Rezoluția se face frecvent fără cicatrici. În aproximativ 50-90% din cazuri, erupția este localizată la nivel periombilical cu extinderea pe întreg abdomenul, extremități, palme și plante. În restul cazurilor, zonele de debut pot fi extremitățile, palmele și plantele cu respectarea extremității cefalice și a mucoaselor. Evoluția clinică a dermatozei este variabilă. Frecvent, în ultimele săptămâni de gestație există o remisie relativă a bolii, urmată în 75% din cazuri de o erupție post-partum. Remisia spontană, chiar și fără tratament, poate fi observată la câteva săptămâni sau luni după parturiție, dar sunt cazuri rare în care erupția persistă sau se transformă în pemfigoid bulos. PG poate debuta la orice sarcină și reapărea la următoarele [1,7].

Riscuri fetale și neonatale – datele recente indică un prognostic bun pentru făt; 20% din cazuri au fost însoțite de naștere prematură și greutate mică la naștere. Leziunile cutanate la nou-născuți apar datorită transferului pasiv de imunoglobuline [8].

Investigații paraclinice și diagnostic pozitiv

Stabilirea diagnosticului de PG se face pe baza examenului clinic, histopatologic și imunofluorescența directă. Investigații suplimentare ca imunofluorescența indirectă, ELISA și teste western blot sunt rareori necesare.

Datele din literatură arată că în mai puțin de 40% din cazuri întâlnim un aspect histopatologic tipic cu bulă subepidermică cu marcat infiltrat inflamator format preponderent din eozinofile. În

Clinical features and natural course

Typical onset of PG is with severe pruritus that is soon followed by the appearance of erythematous urticarial papules and plaques that may become target-like or polycyclic. Within days to weeks of the initial presentation of the pruritus there is usually progression to the formation of clustered tense vesicles and bullae that are localized to the areas of urticated erythema. Resolution is usually without scarring. In about 50–90% of affected women the eruption begins on the abdomen periumbilical or within the umbilicus and later spreads to involve the whole abdomen, extremities, palms and soles. In the remainder, sites of onset of the disease might be extremities, palms and soles. The face and mucous membranes are usually spared. The clinical course of established disease is variable. Often, in the last few weeks of pregnancy there is a relative remission of the disease followed by a postpartum flare in 75% of the cases. Spontaneous remission even without treatment within weeks to months after parturition is the rule, but several cases of PG persisting for years beyond delivery or conversion to bullous pemphigoid. PG may present in any pregnancy and tends to recur in the subsequent ones [1, 7].

Fetal and neonatal risks

Recent data indicates a fairly good prognosis for the fetus only with a tendency for premature delivery in about 20% of the patients and small-for-gestational-age weight at birth. The cutaneous lesions in the newborn are due to a passive transfer of immunoglobulins [8].

Laboratory investigations and diagnosis

Several laboratory investigations are available to confirm a clinical diagnosis of PG. The routine set includes histopathology and DIF. Dubious cases require further investigations such as indirect immunofluorescence (IIF), ELISA and immunoblotting. Both clinical and laboratory criteria are used to diagnose PG.

Literature findings reveal that in less than 40% of cases we have a typical histopathological pattern with subepidermal bulla with eosinophilic spongiosis. Most of the cases present nonspecific dermal inflammation, subepidermal vacuolization with perivascular inflammation and epidermal ulceration. The histopathological

cele mai multe cazuri examenul histopatologic arată edem dermic, moderat infiltrat inflamator cu eozinofile, spongioză focală și necroză epidermică. Aspectele histopatologice sunt diferite, depinzând de tipul leziunii primare și momentul în care s-a efectuat biopsia. Astfel că, în multe cazuri, aspectele histopatologice non-diagnostice sunt frecvent întâlnite, de aceea diagnosticul de certitudine este IFD [9]. Menționăm că acest aspect histopatologic s-a întâlnit și la pacienta prezentată, de aceea s-a efectuat IFD.

Au fost raportate asocieri între PG și alte boli autoimune cum ar fi boala Graves, alopecia areata, vitiligo, tiroidita autoimună Hashimoto, trombocitopenia autoimună și colita ulcerativă; procentul este mic, nesemnificativ statistic, putând fi chiar accidental.

PG trebuie diferențiat, mai ales de erupțiile polimorfe din timpul sarcinii, cunoscute sub denumirea de "pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP)". Clinic, prezența papulelor și plăcilor urticariene pot fi greu de diferențiat de stadiul pre-bulos al PG. Imunofluorescența directă în PUPPP este negativă [10].

Clinic, PG seamănă cu pemfigoidul bulos (PB), dar pemfigoidul bulos nu a fost descris pe perioada sarcinii la femei.

PG ar trebui diferențiat de alte erupții urticariene și buloase care se dezvoltă independent, dar care coincid cu perioada gravidiei. Frecvent, evoluția clinică, istoricul patologiei sunt suficiente în a pune diagnosticul, însă, în prezența cazurilor complexe, îndoielnice, IFD este cheia într-un diagnostic precis.

Tratament

Scopul principal al tratamentului este de a reduce pruritul sever și de a preveni formarea de bule noi. Pentru formele ușoare cu leziuni urticariene, în stadiul pre-bulos se pot utiliza dermatocorticoizi topici și antihistaminice orale. Majoritatea pacientelor au nevoie de corticoterapie sistemică, fiind eficientă și sigură pe durata sarcinii. Prednison administrat inițial la doze de 20-40 mg/zi și urmărit timp de 3 zile, și dacă nu apar leziuni noi, se recomandă continuarea dozei inițiale un interval de 1-2 săptămâni, cu descreșterea treptată a acesteia până la doza minimă eficientă ce ține sub control

features of PG may vary greatly depending on the timing of the biopsy and the nature of the primary lesion. Therefore, in many PG patients, nondiagnostic histologic findings are expected, confirmation of the diagnosis depends of direct immunofluorescence [9]. We mention that type of histological pattern was confirmed for our patient, therefore DI confirmed the diagnosis of PG.

An association of PG with Grave's disease has been frequently reported. Alopecia areata, vitiligo, Hashimoto's thyroid disease, auto-immune thrombocytopenia and ulcerative colitis have also been reported concomitantly with PG, but the association is not statistically significant and the finding may be coincidental.

Most commonly PG should be differentiated from polymorphic eruption of pregnancy (PEP), also known as pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP). Clinically, it presents with urticarial papules and plaques and can be difficult to distinguish from the pre-bullous phase of PG. DIF in PUPPP is always negative [10].

Clinically, PG may resemble bullous pemphigoid (BP), but BP has not so far been reported to develop during pregnancy.

PG should be differentiated from other bullous or urticarial eruptions that may develop independently, but coinciding with pregnancy. Usually the clinical course and history are sufficient for diagnosis, but in controversial and difficult cases the immunofluorescence gives the key to an accurate diagnosis.

Treatment

The main goal of treatment is to reduce the intense pruritus and to prevent the formation of new blisters. For mild cases of early urticarial lesions or premenstrual flares potent topical steroids, combined or not with oral anti-histamines, are sufficient to keep the disease under control. Most patients require treatment with systemic steroids and they remain the mainstay being both highly effective and relatively safe during pregnancy. Prednisone is usually started at a dose of 20-40 mg/daily and the patient should be followed up for 3 days. If no new lesions appear after 3 days, this dose should be maintained for 1-2 weeks and then gradually tapered to an adequate maintenance dose or discontinued. In severe cases, higher doses may

boala. În cazuri severe sunt necesare doze inițiale mai mari de corticoterapie. Singurele riscuri ale corticoterapiei de lungă durată la făt sunt retardul de creștere intrauterină și insuficiența adrenală [3]. În cazurile refractare post-partum au fost încercate alternative de tratament cum ar fi Ig intravenos combinate cu Ciclosporina sau imunosupresoare convenționale ce induc remisia bolii în cazul în care corticosteroizii singuri au eșuat [11]. Recent, Rituximab a fost utilizat cu succes în tratarea cazurilor severe persistente de PG [12].

Concluzii

PG poate reprezenta un factor deranjant psihic major pentru femeia gravidă, iar prezența leziunilor cutanate devine alarmantă pentru ea, din această cauză trebuie explicate de la bun început cursul natural al bolii, riscurile fetale, tendința la recurențe în următoarele sarcini și rolul utilizării anticoncepționalelor. Opțiunile terapeutice sunt limitate din cauza potențialului risc fetal și riscurilor post-partum. Incidența scăzută a acestei patologii face ca protocolul urmat să fie limitat. Cercetările clinice și paraclinice din ultimii ani, împreună cu experiența clinică și terapeutică au îmbunătățit înțelegerea și gestionarea pemfigoidului gestațional. Mulți pași din cascada etiopatogenezei sunt acum înțeleși și pot reprezenta un nou potențial în opțiuni noi terapeutice.

De subliniat în cazul pacientei noastre este co-existența cu o altă afecțiune autoimună- hepatită cronică autoimună, precum și debutul tipic al leziunilor cutanate. De asemenea, lipsa oricăror leziuni la prima sarcină și premenstrual, înainte de această a doua sarcină. Evoluția a fost bună sub tratament cu doze relative mici de Prednison, cu o sarcină normală și fără anomalii ale fătului. Exacerbarea post-partum a fost ușor de gestionat terapeutic, doar cu tratament local, fără să necesite întreruperea alăptării. Din iulie 2014, pacienta nu a mai prezentat niciun fel de erupție cutanată. Interesant este de urmărit dacă va apărea erupție la o sarcină ulterioară sau post-terapie anticoncepțională.

be necessary to bring the disease under control. Increased risk of intrauterine growth retardation or adrenal suppression in the neonate is the only concern after a long-term therapy [3]. High doses of intravenous Immunoglobulin G, combined with Cyclosporine or conventional immunosuppressive drugs induced remission when steroids alone failed to bring the disease under control [11]. Recently, Rituximab was successfully used to manage a severe persistent case of PG [12].

Conclusions

PG may be a factor for a great psychological disturbance for the pregnant woman and her family given the alarming clinical appearance and its usual presentation during pregnancy, hence reassurance is very important. Patient approach should include discussion on the fetal outcome, the natural course of the disease and the tendency for recurrence, including the effects of oral contraceptives. Treatment options for PG are greatly limited by the potential risks for the fetus prepartum and risk for the neonate postpartum. The low incidence of the disease makes the conduct of prospective studies of sufficient size difficult and recommendations and guidelines cannot be issued only on the basis of case reports and restricted clinical experience. The clinical and laboratory research from the recent years, along with the growing body of clinical experience, has hugely improved the understanding of PG. Many steps from the pathogenic cascade are now known and they may represent a potential target for new therapeutic options.

Particularly in our case is to remark the association with an autoimmune disease – chronic autoimmune hepatitis and the typical onset of the cutaneous lesions. The absence of the lesions on the first pregnancy and the premenstrual flares, too, before this second pregnancy is noted. The evolution was good under treatment, with small doses of Prednisone, with a normal pregnancy and no fetal anomalies. The postpartum flare was easy to manage, only with topical treatment with steroids, without the breastfeeding interruption. Our patient hasn't presented any kind of cutaneous lesions since July 2014. It's interesting to observe if it reveals lesions on the next pregnancy or during oral contraceptives therapy.

Bibliografie/Bibliography

1. Holmes RC, Black MM, Dann J, James DSO, Bhogal B. A comparative study of toxic erythema of pregnancy and herpes gestationis. *Br J Dermatol* 1982;106:499–510.
2. Shornik JK, Bangert JL, Freeman RG, Gillian JN. Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1983;8: 214–24.
3. Holmes RC, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal with specific emphasis on a proposed simplified classification. *Clin Exp Dermatol* 1982;7:65–73.
4. Morrison LH, Labob RS, Zone JJ, Diaz LA, Anhalt GJ. Herpes gestationis auto-antibodies recognize a 180-kDa human epidermal antigen. *J Clin Invest* 1988;81:2023–6.
5. Shornick JK, Stastny P, Gilliam JN. High frequency of histocompatibility antigens HLA-DR3 and DR4 in herpes gestationis. *J Clin Invest* 1981;68: 553–5.
6. Da Silva JA. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:102–18.
7. Al-Fares SI, Vaughan-Jones S, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:197–206.
8. Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH, Maciejowska E, Jarzabek-Chorzelska M. Herpes gestations with identical lesions in the newborn: passive transfer of the disease? *Arch Dermatol* 1976;112:1129–31.
9. Castro L, Lundell RB, Krause P, Gibson LE. Clinical experience in pemphigoid gestationis, report of 10 cases.
10. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol* 2006;154:54–60.
11. 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;23:185–8.
12. Cianchini G, Masini C, Lupi F, Corona R, De Pita O, Puppu P. Severe persistent pemphigoid gestationis: long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol* 2007;157:388–9.
13. Shornick JK, Artlett CM, Jenkins RE, et al. Complement polymorphism in herpes gestationis: association with C4 null allele. *J Am Acad Dermatol* 1993;29: 545–9.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Spitalul Clinic „Prof. Dr. Victor Babeș”, București - șos. Mihai Bravu nr 281;
E-mail: mihaelatovaru@yahoo.fr; delia_botezatu@ymail.com

Correspondance address: Clinical Hospital „Prof. Dr. Victor Babeș”, Bucharest - Mihai Bravu street, no 281;
E-mail: mihaelatovaru@yahoo.fr; delia_botezatu@ymail.com