

Πεμφιγοειδές της κύησης ~ Νεότερα δεδομένα της αιτιοπαθογένειας της νόσου επ' ευκαιρία ενός περιστατικού

Αλέστας Θ.

Μπούμπουκα Χ.

Ζακοπούλου Ν.

Ποτουρίδου Ε.

Β' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός",
Αθήνα

Περίληψη

Το πεμφιγοειδές της κύησης (ΠΚ) αποτελεί ένα σπάνιο πομφολυγώδες νόσημα της κύησης και της λοχείας με τάση να εμφανίζεται όλο και νωρίτερα σε επαναλαμβανόμενες κύσεις. Οι ασθενείς εμφανίζουν C3 και IgG ανοσοκαθήλωση, κυρίως κατά του BP180 αντιγονικού επιτόπου των ημιδεσμοσωματίων. Η αυτοάνοση αιτιολογία της νόσου ενισχύεται με την ανεύρεση συγκεκριμένων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας. Σκοπός του άρθρου είναι η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων στην αιτιοπαθογένεια του ΠΚ, όπως και μια σύντομη περιγραφή της κλινικής εικόνας και της αντιμετώπισης της νόσου, επ' ευκαιρία ενός περιστατικού με εμφάνιση ΠΚ σε δύο κύσεις.

Pemphigoid Gestationis

Aleestas Th., Boubouka Ch., Potouridou E., Zakopoulou N.

Summary

Pemphigoid gestationis is a rare bullous disease of the pregnancy and the postpartum that tends to occur earlier in the next pregnancies. Anti-C3 and IgG autoantibodies are detected in the immunofluorescence and are mainly directed to the hemidesmosomal BP180 antigen. The autoimmunity of the disorder is further proved by the presence of HLAs. A case report of repeated Pemphigoid gestationis give us the opportunity to present an up-to-date of the etiology as well the clinical view and the management of the disease.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΙΟΥ • Πεμφιγοειδές κύησης, αιτιοπαθογένεια, θεραπεία

KEY WORDS • Pemphigoidgestationis, etiopathology, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πεμφιγοειδές της κύησης (ΠΚ) αποτελεί μια σπάνια αυτοάνοση δερματοπάθεια της κύησης. Αρχικά η νόσος αποκαλούνταν έρπητας της κύησης, λόγω της ερπητοειδούς διάταξης των πομφολύγων. Παρόλα αυτά δε σχετίζεται με ερπητική λοίμωξη. Η συχνότητα του νοσήματος προσεγγίζει τις 1/50000 έως 1/60000 περιστατικά.¹

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα ασθενής ηλικίας 33 ετών, έγκυος στο δεύτερο παιδί της, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας για διερεύνηση εξανθήματος το οποίο είχε εμφανισθεί 15 ημέρες πριν και συγκεκριμένα μετά τον 3^ο μήνα της κύησης. Το εξάνθημα που αποτελούνταν από ερυθρηματοπομφώδεις βλατίδες και



Εικόνα 1 – Οίδηματώδεις βλατίδες και πλάκες με διαρραγείσες φυσαλίδες/πομφόλυγες στον κορμό και τα άκρα.

πλάκες με φυσαλίδες και πομφόλυγες κατά τόπους εμφανίστηκε στην αρχή περιομφαλικά και στις θηλές των μαστών και στη συνέχεια επεκτάθηκε στα αντιβράχια (έσω επιφάνεια) και στην οπίσθια επιφάνεια των γλουτών και των μηρών (Εικόνες 1, 2). Ο συνήθης αιματολογικός/βιοχημικός έλεγχος ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων, εκτός από μια ήπια υπερχοληστεριναιμία. Τα κλινικά σημεία παρουσίασαν ύφεση μετά από τη συστηματική χορήγηση πρεδνιζολόνης σε δόση 50 mg ημερησίως και την τοπική εφαρμογή κορτικοστεροειδών. Το εξάνθημα παρουσίασε εξάρσεις και υφέσεις καθόλη τη διάρκεια της κύησης με ταυτόχρονη αυξομείωση των δόσεων της συστηματικά χορηγούμενης ημερησίας κορτιζόνης. Η κύηση διήρκεσε 37 εβδομάδες οπότε και έγινε καισαρική

τομή διότι διαπιστώθηκε ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου. Η παθολογοανατομική έκθεση του εμβρύου έδειξε ότι επρόκειτο για ενδομήτριο θάνατο τελειόμηνου ελλειποβαρούς νεογνού με στοιχεία ενδομήτριας υποξίας. Ο λιποβαρής πλακούντας παρουσίαζε υποχοριονικές θρομβώσεις, οπισθοπλακουντιακά περιφερικά αιματώματα και διάσπαρτα μικροσκοπικά έμφρακτα. Τέλος παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις μη ειδικής λαχνίτιδας ιογενούς αιτιολογίας. Το εξάνθημα συνέχισε να υπάρχει για δύο μήνες μετά τον τοκετό.

Η ασθενής είχε εμφανίσει το ίδιο εξάνθημα και στην πρώτη της εγκυμοσύνη κατά την διάρκεια της 32^{ης} εβδομάδας. Το εξάνθημα συνοδευόταν από έντονο κνησμό. Η ιστολογική έκθεση ανέδειξε εστίες πωσινοφιλικής σπογγίωσης στην επιδερμίδα και φλεγμονή στο κό-

Εικόνα 2 – Χαρακτηριστική περιομφαλική εντόπιση του πεμφιγοειδούς της κύησης, θέση στην οποία πρωτοεμφανίστηκαν οι βλάβες στην ασθενή.



ριο με έντονη συμμετοχή ηωσινοφίλων που συνέρρεαν στις θηλές του χορίου. Στον άμεσο ανοσοφθορισμό παρατηρήθηκε καθήλωση του C3 κατά μήκος της ζώνης βασικής μεμβράνης, με αρνητικά ευρήματα για IgG, IgA, IgM αντισώματα. Τα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα συνίσταντο σε υπολευκωματιναιμία και μέτρια αύξηση της ΤΚΕ. Η ασθενής έλαβε 25 mg πρεδνιζολόνης συστηματικά και παρουσίασε βελτίωση. Μία δόση συντήρησης 15 mg χορηγήθηκε έως και την ημέρα του τοκετού. Παρόλα αυτά 4 ημέρες μετά τον 1^ο τοκετό το νόσημα παρουσίασε νέα έξαρση. Εμφανίστηκαν κνιδωτικές πλάκες στον κορμό, άκρα, πρόσωπο, με έκθυση τεταμένων πομφολύγων διάσπαρτα στους μηρούς και τα άνω άκρα. Η ασθενής βελτιώθηκε με τη χορήγηση 50 mg πρεδνιζολόνης και αντιισταμινικών. Στη συνέχεια η κοριζόνη μειώθηκε σταδιακά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

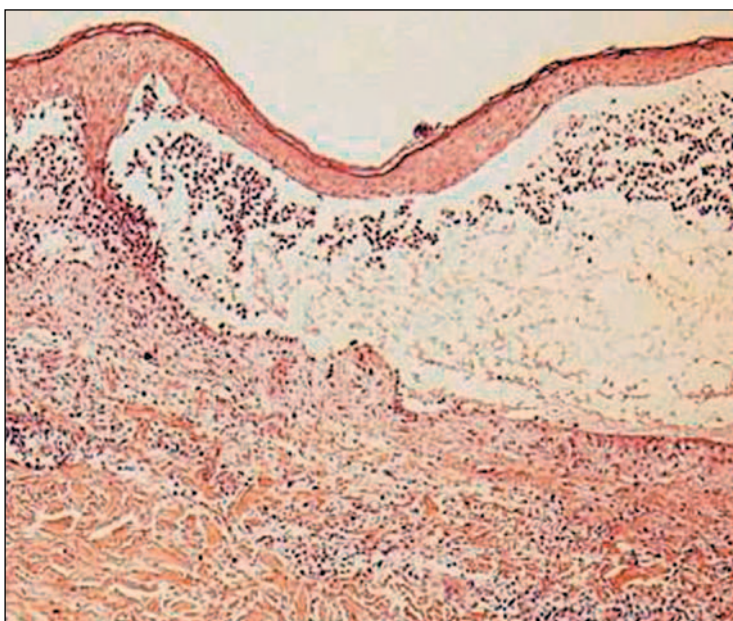
Το ΠΚ εμφανίζεται κυρίως κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης ή τη λοχεία. Η νόσος συνήθως πρωτοπαρουσιάζεται στο 2^ο ή 3^ο τρίμηνο της κύησης, αν και μπορεί να εμφανιστεί νωρίτερα. Το νόσημα έχει την τάση να υποχωρεί προς το τέλος της κύησης και να επιδεινώνεται μετά τον τοκετό. Σε επαναλαμβανόμενες κύσεις, η έναρξη των συμπτωμάτων αρχίζει ολοένα και νωρίτερα και έχει βαρύτερη πρόγνωση. Η περίοδος των συμπτωμάτων κατά την λοχεία ίσως έχει σχέση με τη διάρκεια του θηλασμού και τον αριθμό των προηγούμενων προσβεβλημένων κύσεων. Τα μεσοδιαστήματα των κύσεων είναι ελεύθερα βλαβών, εκτός από λιγοστούς

πομφούς που ενδέχεται να εμφανιστούν κατά την εμμηνορρυσία τις πρώτες εβδομάδες μετά τη λοχεία.¹ Όταν η διάρκεια των βλαβών ξεπερνά τους έξι μήνες μετά τον τοκετό, τότε η κατάσταση μεταπίπτει σε χρόνια. Το χρόνιο ΠΚ σχετίζεται με τις πολλαπλές κύσεις και το ιστορικό ΠΚ σε προηγούμενες κύσεις.² Τέλος σε γυναίκες με ιστορικό ΠΚ μπορεί να παρουσιαστεί επιδείνωση της νόσου μετά την χρήση αντισυλληπτικών δισκίων.¹

Το κύριο σύμπτωμα είναι ο έντονος κνησμός. Οι βλάβες ξεκινούν κυρίως περιομφαλικά. Τα χέρια και τα πόδια αποτελούν συχνές εντοπίσεις, ενώ οι βλεννογόνοι και το πρόσωπο προσβάλλονται σπάνια. Οι βλάβες αποτελούνται από βλατίδες, ερυθρηματώδεις ή κνιδωτικές πλάκες, φυσαλλίδες ή πομφόλυγες. Οι πομφόλυγες ή οι φυσαλλίδες μπορεί να εμφανίζονται στην περιφέρεια των πλακών ή de novo σε υγιές έδαφος. Οι πομφόλυγες είναι διατεταμένες και περιέχουν ορώδες περιεχόμενο.

Η επίπτωση του ΠΚ στο έμβρυο, στη μητρική ή βρεφική θνησιμότητα είναι διαφορούμενη.^{3,4} Έχει παρατηρηθεί γέννηση πρόωρων ή ελλειποβαρών νεογνών από μητέρες που έπασχαν από ΠΚ.⁵ Ένα 10% των νεογνών βρεφών μπορεί να παρουσιάσουν παροδικά ήπιες δερματικές αλλοιώσεις. Οι βλάβες αυτές οφείλονται σε μητρικά αυτοαντισώματα.

Η ύπαρξη ηωσινοφίλων αποτελεί το σταθερότερο ιστολογικό εύρημα. Ηωσινόφιλα ανευρίσκονται στο υγρό των πομφολύγων, στη σπογγιωτική επιδερμίδα, όπως και στο ανώτερο χόριο. Στο χόριο παρατηρείται οίδημα και μικτή διήθηση από ηωσινόφιλα, ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα περιαγγειακά. Η ιστολογική εξέταση δε μπορεί να διακρίνει μεταξύ πεμφιγοειδούς της κύησης και πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (Εικόνα 3).



Εικόνα 3 – Υποεπιδερμική πομφόλυγα με διήθηση από ηωσινόφιλα τόσο στην πομφόλυγα, όσο και στο χόριο.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα, προκύπτει περιφερική πωσινοφιλία. Τα λευκώματα, οι ανοσοσφαιρίνες, η ΤΚΕ ενδέχεται να βρεθούν αυξημένες. Η εύρεση αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ίσως σχετίζεται συνυπάρχουσα θυρεοειδοπάθεια.^{6,7} Ο αριθμός των πωσινοφίλων πιθανώς αποτελεί προγνωστικό δείκτη της νόσου.⁸

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το πολύμορφο εξάνθημα της κύησης (PUPPP), το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, την γραμμική IgA δερματοπάθεια, την ερπητοειδή δερματίτιδα, την κνήφη Bessnier της κύησης, την κνίδωση, το πολύμορφο ερύθημα, την δερματίτιδα εξ επαφής και τα δήγματα εντόμων.

Ο σκοπός της θεραπευτικής αγωγής είναι η καταστολή έκθυσσης νέων βλαβών και η καταπράυνση του κνησμού. Η θεραπεία των ήπιων μορφών περιλαμβάνει τοπικά κορτικοστεροειδή και αντιϊσταμινικά φάρμακα. Σε βαρύτερες περιπτώσεις η συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Εναλλακτικά έχουν δοκιμασθεί η υπεράνοση γ-σφαιρίνη, η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη, η δαψόνη, η σουλφαπυριδίνη, η πυριδοξίνη, η πλασμαφαίρεση, η γκοσερελίνη, η ριτοδρίνη, οι τετρακυκλίνες και η νικοτινική με άλλοτε άλλα αποτελέσματα.^{1,9,10,11,13,14,15}

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, το ΠΚ ανήκει στις αυτοάνοσες δερματοπάθειες. Η μέθοδος Western blot αποκαλύπτει στο 90% των περιπτώσεων αντισώματα που στρέφονται κατά της BP180 πρωτεΐνης. Η πρωτεΐνη αυτή ή αλλιώς αντιγόνο του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς 180 (BPAG2) ή κολλαγόνο XVII είναι ένας αντιγονικός επίτοπος με μοριακό βάρος 180 kDa, που αποτελεί βασικό συστατικό του χορίου-επιδερμικού συνδέσμου.¹⁶ Όπως φανερώνει και το όνομα του, το BP180 απαντάται στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, όπως και σε άλλα πομφολυγώδη νοσήματα.^{17,18} Μάλιστα το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές μοιάζει παθοφυσιολογικά του ΠΚ (16). Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών (10%) παρουσιάζει στον ορό του και την πρωτεΐνη BP230 (BPAG1), ένα δεύτερο αντιγόνο του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, με μοριακό βάρος 230 kDa.¹⁸ Οι δύο αυτές πρωτεΐνες βρίσκονται στα ημιδεσμοσωμάτια. Υπενθυμίζουμε ότι τα ημιδεσμοσωμάτια είναι μηχανισμοί αγκυροβόλησης των κυττάρων της βασικής μεμβράνης στον χόριο-επιδερμικό σύνδεσμο. Έτσι τα κύτταρα της βασικής μεμβράνης παραμένουν συνδεδεμένα με το υποκείμενο χόριο. Η BP180 είναι μια διακυττάρια

Διαφορική διάγνωση Πεμφιγοειδούς της κύησης (ΠΚ)

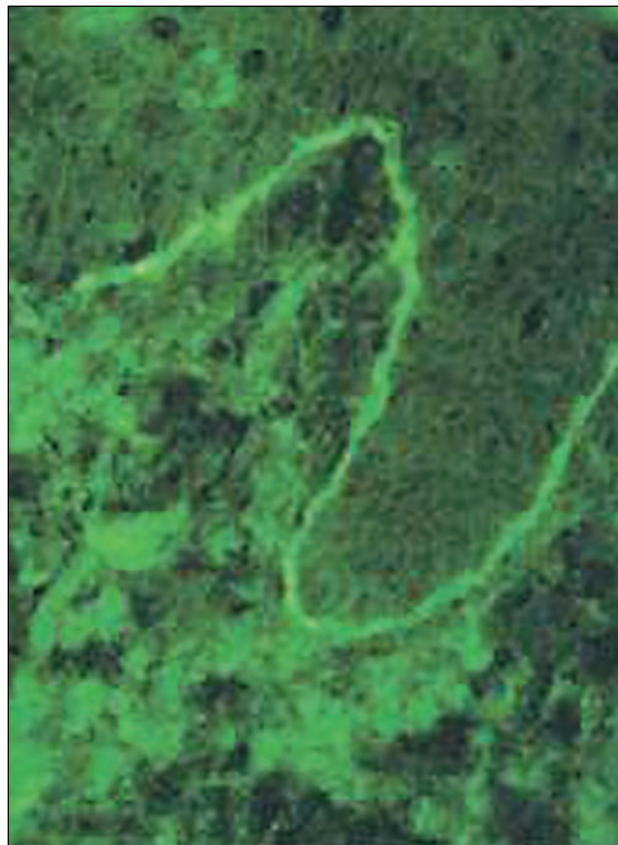
Νόσημα	Σχετιζόμενο με κύηση	Υπαρξη αυτοαντισωμάτων		
		Εντόπιση	Κλάση	Μέγεθος (kDa)
Πεμφιγοειδές της κύησης	+	Ημιδεσμο-σωμάτια (BP180, BP230)	IgG1, IgG3	180, 230
Πολύμορφο εξάνθημα κύησης	+	–	–	–
Κοινή πέμφιγα	–	Δεσμογλείνη 1,3	IgG	160, 130
Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές	–	Ημιδεσμοσωμάτια (BP180, BP230)	IgG4	180, 230
Γραμμική IgA δερματοπάθεια	–	Ημιδεσμοσωμάτια, γραμμική εναπόθεση IgA κατά μήκος του δέρμο-επιδερμικού συνδέσμου	IgA	97, 120
Ερπητοειδής δερματίτιδα	–	Τρανσ-γλουταμινάση3 κοκκώδης εναπόθεση IgA κατά μήκος του δέρμο-επιδερμικού συνδέσμου	IgA	
Πολύμορφο ερύθημα	–	–	–	–
Δερματίτιδα εξ επαφής	–	–	–	–
Φαρμακευτικό εξάνθημα	–	–	–	–

πρωτεΐνη. Το αμινοτελικό της τμήμα βρίσκεται ενδοκυττάρια και το καρβοξυτελικό της εξωκυττάρια. Το εξωκυττάριο τμήμα αποτελείται από 15 κολλαγενικές και 16 μη-κολλαγενικές (NC) αλληλουχίες.¹⁹ Μία από αυτές, η NC16A περιοχή, είναι ο κύριος στόχος των αυτοαντισωμάτων.⁹ Ειδικότερα, το πεπτίδιο MCW-1A της NC16A φέρει την μείζονα αντιγονικότητα.²⁰ Αρκετοί από τους επιτόπους της NC16A περιοχής είναι κοινά αντιγόνα για αυτοαντισώματα που στρέφονται κατά του ΠΚ, του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, της γραμμικής IgA δερματοπάθειας και του πομφολυγώδους ομαλού λειχήνα.^{21,22} Παρόλα αυτά στο ΠΚ, τα αυτοαντισώματα είναι IgG1 και IgG3 κλάσης, ενώ στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές είναι IgG4.^{23,24} Το αντιγόνο BP180 θεωρείται αναγκαίο για την εμφάνιση της νόσου. Έτσι παθητική μεταφορά αντισωμάτων κατά του BP180 σε κυοφορούντα ποντίκια προκαλεί εμφάνιση πομφολύγων στα νεογέννητα ποντίκια.²⁵ Επιπλέον, ο τίτλος του αντι-BP180 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης, εφόσον με τη μέθοδο ELISA χρησιμοποιηθούν αντισώματα κατά του κλάσματος NC16A.²⁶ Αντίθετα, το BP230 δεν ανευρίσκεται συχνά και συνυπάρχει με το BP180. Παρότι έχει περιγραφεί περίπτωση ασθενή που έπασχε από ΠΚ και παρουσίαζε μόνο αντισώματα κατά του BP230²⁷ αυτό θεωρείται εξαίρεση. Το αντι-BP230 είναι IgG1 κλάσης.

Η καθήλωση IgG αντισωμάτων στον χόριο-επιδερμικό σύνδεσμο με την δοκιμασία του άμεσου ανοσοφθορισμού δεν είναι συχνό εύρημα. Απαντάται μόλις στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων.¹⁶ Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός συνήθως αποβαίνει αρνητικός. Σπάνια ο τίτλος ξεπερνά το 1/16 και δε σχετίζεται με την πρόγνωση, παρότι μερικοί υποστηρίζουν ότι πολύ υψηλοί τίτλοι υποδεικνύουν σοβαρότερη πρόγνωση του νοσήματος.²⁸

Αυτό που αποτελεί παθολογικό στοιχείο στον ανοσοφθορισμό του ΠΚ είναι η γραμμική καθήλωση του συμπληρώματος C3 κατά μήκος του χόριο-επιδερμικού συνδέσμου (Εικόνα 4). Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος φαίνεται να γίνεται μέσω της κλασικής οδού. Από τη στιγμή της νόσησης, ο άμεσος ανοσοφθορισμός δε μεταβάλλεται και παραμένει θετικός για μήνες έως χρόνια μετά την αποδρομή του νοσήματος.¹⁶ Αντίθετα ο τίτλος των κυκλοφορούντων αντισωμάτων παρουσιάζει σταδιακή μείωση και εξαφάνιση μέσα στους πρώτους μήνες μετά την ίαση.²⁹

Σπάνια οι ασθενείς εμφανίζουν ανοσοκαθήλωση διαφορετική από C3 και IgG. Έχει περιγραφεί περίπτωση όπου ασθενής παρουσίασε καθήλωση IgA, ό-



Εικόνα 4 – Άμεσος ανοσοφθορισμός: γραμμική καθήλωση του συμπληρώματος C3 κατά μήκος του χόριο-επιδερμικού συνδέσμου.

πως και κυκλοφορούντα αντισώματα κλάσης IgA που στρέφονταν κατά του καρβοξυτελικού άκρου του BP180. Το ενδιαφέρον στην περίπτωση είναι ότι οι κύριες εκδηλώσεις του ΠΚ ήταν διαβρώσεις στο στοματικό βλεννογόνο και δευτερευόντως κνιδωτικές βλατίδες-πλάκες και πομφόλυγες.²⁸

Παρά το γεγονός ότι τα αυτοαντισώματα παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεια του ΠΚ, πρέπει να τονισθεί η συμμετοχή των T-λεμφοκυττάρων. Ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα ενδέχεται να στρέφονται κατά του παράγοντα BP180, συμμετέχοντας έτσι, είτε στην έναρξη, είτε στην εξέλιξη του παθολογικού μηχανισμού. Εργαστηριακά ευρήματα των Lin και συνεργατών του από δύο ασθενείς με ΠΚ, ανέδειξαν την ύπαρξη ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν τον επίτοπο MCW-1. Τα κύτταρα αυτά εκφράζουν χαρακτήρες CD4+ και εκκρίνουν κυτταροκίνες Th1 σειράς, όπως IFN γ και IL-2.⁹ Τα T-λεμφοκύτταρα λοιπόν εκκρίνουν κυτταροκίνες που μεσολαβούν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Ο Fabbri και συνεργάτες του κατέδειξαν με ανοσοϊστο-

χημεία την παρουσία CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων στο ανώτερο χόριο, κάτω από τον χόριο-επιδερμικό σύνδεσμο σε δέρμα βλάβης. Αντίθετα, τα Τ-λεμφοκύτταρα αυτά παρουσίαζαν πρότυπο τύπου Th2, με καθήλωση ισχυρή για τις κυτταροκίνες IL-4 και IL-5, αλλά αδύναμη για την IFN γ . Παράλληλα βρέθηκαν ενεργοποιημένα πωσινόφιλα και πολυμορφοπύρρινα.³⁰

Ο λόγος για τον οποίο αναπτύσσονται αυτοαντισώματα στο ΠΚ είναι άγνωστος. Πιθανολογείται αλληλοεπίδραση μεταξύ του πλακούντα και του δέρματος. Ενδείξεις για την συμμετοχή πλακουντιακών αντιγόνων στην έναρξη του παθολογικού μηχανισμού είναι τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα που στρέφονται και κατά του αμνίου, όπως και το BP180 που είναι παρόν στο άμνιο. Εξάλλου, το ΠΚ εμφανίζεται σε εγκύους, ή σε ασθενείς με υδατιδώδη μύλη ή χοριοκαρκίνωμα, όγκους ορμώμενους από την τροφοβλάστη.¹⁶

Το ΠΚ συνοδεύεται από γενετική προδιάθεση. 60-80% των ασθενών εμφανίζονται θετικές στο αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA-DR3, 50% στο HLA-DR4, ενώ ένα 50% συνεκφράζουν τα δύο αντιγόνα. Αντίθετα το ποσοστό στο γενικό πληθυσμό δεν ξεπερνά το 3%.^{1,9} Δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας και της διάρκειας, της βαρύτητας ή της υποτροπής του νοσήματος. Ακόμη δε σχετίζεται με την εμφάνιση ή όχι βλαβών στο νεογνό και τον ανοσοφθορισμό.¹ Αξίζει να σημειωθεί ότι και τα δύο προαναφερόμενα αντιγόνα ανευρίσκονται σταθερά σε αυτοάνοσα νοσήματα.¹ Μία μελέτη μάλιστα μεταξύ των ασθενών έδειξε αυξημένο ποσοστό νόσου Graves και θυρεοειδίτιδας Hashimoto.¹⁴ Ενδιαφέρουσα είναι επίσης η γεινίαση των γονιδίων DR και C4. Πιθανολογείται ότι μια ανωμαλία στην γεινίαση αυτή προκαλεί δυσαρμονία στην έκφραση παραγόντων του συμπληρώματος και πλούσια εναπόθεση του στην ζώνη της βασικής μεμβράνης.^{1,31} Πρέπει να υπάρχει πάντοτε κατά νου ότι ο πλακούντας αποτελεί ξένο σώμα στον οργανισμό της εγκύου, καθώς περιέχει πολλά αντιγόνα πατρικής προέλευσης. Έτσι δεν αποκλείεται η ενεργοποίηση της ανοσίας εκ μέρους των πατρικών στοιχείων. Έχει βρεθεί ότι το 60% των συζύγων των ασθενών εγκύων παρουσιάζουν θετικό HLA-DR2 αντιγόνο ανεξάρτητα αν αυτές παρουσιάζουν θετικότητα στα HLA-DR3 και DR4.³² Εξάλλου η παρατήρηση ότι το 100% των ασθενών εγκύων παρουσιάζουν αυτοαντισώματα, έναντι μόνο 25% των υγιών μαρτύρων συνηγορεί υπέρ αυτού.³³ Τέλος δεν πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο συμμετοχής γυναικείων ορμονών (οιστρογόνα, προγεστερόνη) στην αιτιοπαθογένεια της νόσου.¹

Συνοψίζοντας για το περιστατικό που παρουσιάσαμε, πρέπει να τονίσουμε ότι το νόσημα έχει την τάση να εμφανίζεται νωρίτερα στις μεταγενέστερες κύσεις και να έχει προϊούσα βαρύτερη πρόγνωση. Οι βλάβες ελέγχονται σχετικά εύκολα με συστηματικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή και αντιϊσταμινικά. Επίσης αναφέρουμε την ύπαρξη ελλειποβαρούς νεογνού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Shornick J. Herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol*, 1987; 17:539-554.
- Boulinguez S, Bedane C, Prost C, Bernard P, Labbe L, Bonnetblanc JM. Chronic pemphigoid gestationis: Comparative clinical and immunopathological study of 10 patients. *Dermatology*, 2003; 206:113-9.
- Kolodny RC. Hespergestationis: a new assessment of incidence, diagnosis and fetal prognosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1969; 104: 39-45.
- Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG, Gilliam JN. Herpes gestationis: clinical and histologic features of 28 cases. *J Am Acad Dermatol*, 1983; 8:214-24.
- Holmes RC, Black MM. The fetal prognosis in pemphigoid gestationis. 1984; 110:67-72.
- Holmes RC, Black MM, Dann J, James DCO, Bhogal B. A comparative study of toxic erythema of pregnancy and herpes gestationis. 1982; 106:499-510.
- Holmes RC, Black MM, Jurecka W. Clues to the aetiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br J Dermatol*, 1983; 109:131-9.
- Lawley TJ, Stingl G, Katz SI. Fetal and maternal risk factors in herpes gestationis. *Arch Dermatol*, 1978; 114: 552-5.
- Lin MS, Arteaga LA, Diaz LA. Herpes gestationis, 2001; 19:697-702.
- Amato L, Coronella G, Berti S, Gallerani I, Moretti S, Fabbrì P. Successful treatment with doxycycline and nicotinamide of two cases of persistent pemphigoid gestationis. *J Dermatolog Treat*, 2002; 13:143-6.
- Loo WJ, Dean D, Wojnarowska F. A severe persistent case of recurrent pemphigoid gestationis successfully treated with minocycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol*, 2001; 26: 726-7.
- 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*, 2000; 142: 582.
- Castle SP, Mather-Mondrey M, Bennion S, David-Bajar K, Huff C. Chronic herpes gestationis and antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol*, 1996; 34: 333-6.
- Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*. 1999 Jul; 24:255-9.
- Kreuter A et al. Intravenous immune globulin in the

- treatment of persistent pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 51: 1027.
16. Morrison LH, Labib RS, Zone JJ, Anhalt GJ. Herpes gestationis antibodies recognize a 180-kD human epidermal antigen. *J Clin Invest*, 1988; 81: 2023-6.
 17. Jordon Re, Heine KG, Tappheimer G, Bushkell LL, provost TT. The immunopathology of herpes gestationis. Immunofluorescence studies and characterization of the HG-factor. *J Clin Invest*, 1976; 57: 1426-33.
 18. Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, Mutasim DF, Diaz LA. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol*, 1986; 136: 1231-35.
 19. Giudice GJ, Emery DJ, Diaz LA. Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol*, 1992; 99: 243-50.
 20. Lin MS et al. Molecular mapping of the major epitopes of BP180 recognize herpes gestationis autoantibodies. *Clin Immunol*, 1999; 92: 285-92.
 21. Zillikens D, Rose PA, Balding SD. Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid antibodies. *J Invest Dermatol*, 1997; 109: 573-9.
 22. Zillikens D, Herzele K, Georgi M. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol*, 1999; 113: 140-2.
 23. Chimanovitch I, Schmidt E, Messer G. IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within BP180 NC16A in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol*, 1999; 113:140-2.
 24. Dopp R, Zillikens D. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol*, 1997; 42: 577-83.
 25. LiuZ, Diaz LA, Troy JL. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest*, 1993; 92: 2480-88.
 26. Zillikens D, Mascaro JM, Rose PA. A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 1997; 109: 174-8.
 27. Ghoestani R et al. Pemphigoid gestationis with autoantibodies exclusively directed to the 230-kDa bulous pemphigoid antigen (BP230 Ag). *Br J Dermatol*. 1996; 134: 593-606.
 28. Shimanovitch I, Skrobek C, Rose C. Pemphigoid gestationis with predominant involvement of oral mucous membranes and IgA autoantibodies targeting the c-terminus of BP180. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 780-4.
 29. Satoh S et al. The time course of the change in antibody titres in herpes gestationis. *Br J Dermatol*, 1999; 140: 119-123.
 30. Fabbri P et al. The role of T lymphocytes and cytokines in the pathogenesis of pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol*, 2003; 148: 1141-48.
 31. Shornick JK et al. Complement polymorphism in herpes gestationis: Association with C4 null allele. *J Am Acad Dermatol*, 1993; 29: 545-9.
 32. Shornick JK et al. Paternal histocompatibility antigens and maternal anti-HLA antibodies in herpes gestationis. *J Invest Dermatol*, 1993; 118: 425-8.
 33. Shornick JK. Anti-HLA antibodies in pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol*, 1993; 129: 257-9.

Αλληλιογραφία: Αλέστας Θ.

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων

"Α. Συγγρός"

Ι. Δραγούμν 5, 16121 Καισαριανή, Αθήνα

e-mail: theodosis.alestas@gmail.com

