

CASOS CLÍNICOS

Hipersensibilidad a los progestágenos exógenos

Hypersensitivity to exogenous progestogens

Mercedes Costantino Zanchin¹, María Eugenia Amoreo¹, Mariana Emilia Bernardo²,
Lucía María Córdoba³ y María Alejandra Vereá⁴

RESUMEN

La hipersensibilidad a los progestágenos es una entidad clínica heterogénea con desafíos en su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Su presentación se relaciona con el aumento de la progesterona endógena en la fase lútea del ciclo menstrual, durante el embarazo, o con la administración de progestágenos exógenos. Su prevalencia es cada vez mayor y puede deberse al uso creciente de tratamientos médicos que aumentan la exposición a dosis suprafisiológicas de esta hormona. Se

presenta el caso clínico de una paciente quien cursando un puerperio alejado y que 72 horas después de la aplicación de acetato de medroxiprogesterona presentó una placa eritematoviolácea, y lesiones símil urticaria en los glúteos y los muslos.

Palabras clave: hipersensibilidad por progesterona, dermatosis del embarazo y el puerperio.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 43-45

ABSTRACT

Progesterone hypersensitivity is a heterogeneous clinical entity with pathophysiology, diagnostic and treatment challenges. Its presentation is associated with increased endogenous progesterone in the luteal phase of the menstrual cycle, in pregnancy or with the administration to exogenous progestogens. With an increasing prevalence, which may be due to the increasing use of medical treatments that generate greater exposure to supraphysiological doses of this hormone, we

present the patient's clinical case, who during a distant puerperium and 72hs after the application of Medroxyprogesterone acetate developed erythematous-violaceous plaque and urticarial lesions on the buttocks and thighs.

Key words: progestogen hypersensitivity, pregnancy and puerperium dermatosis.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 43-45

¹ Médica Residente

² Jefa de Residentes

³ Médica Dermatóloga. Instructora de Residencia

⁴ Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Interzonal Especializado en Agudos y Crónicos San Juan de Dios de La Plata, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Mercedes Costantino Zanchin

E-mail: mechacostantino@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 26/1/2023

Fecha de trabajo aceptado: 10/4/2023

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años, sin antecedentes patológicos conocidos, que transcurre el día 26 del puerperio luego de su primero y único embarazo, con lactancia materna exclusiva.

Consultó por presentar en la región glútea izquierda una placa eritematoviolácea y pruriginosa, de 10 días de evolución (Foto 1), acompañada de lesiones similares en el glúteo derecho y de pequeñas placas urticariales en la región homolateral del abdomen. (Foto 2).

La placa glútea había aparecido 72 horas después de la aplicación intramuscular de 150 mg de acetato

de medroxiprogesterona de depósito (AMDP), indicado como método anticonceptivo.

Ante este cuadro clínico, teniendo en cuenta el aumento de la progesterona endógena durante el embarazo, que podría haber generado una sensibilización en la paciente, y la aplicación de AMDP posterior, se planteó como diagnóstico la hipersensibilidad por progestágenos. Se indicó tratamiento con corticoesteroides tópicos (dipropionato de betametasona al 0,05%) una vez por día, loratadina 10 mg/día y control evolutivo en 48 horas.

En la siguiente consulta se evidenciaron nuevas le-

siones de morfología similar en los miembros inferiores, los senos y el brazo izquierdo, con aumento de la extensión centrífuga de las situadas en la región glútea.

Se realizó en la pierna derecha una biopsia cutánea para estudio histopatológico, que informó: epidermis con espongiosis leve y dermis superficial con moderado infiltrado linfocitario perivascular con escasa cantidad de eosinófilos. Estas características histopatológicas acompañaron el diagnóstico de hipersensibilidad por progestágenos (Foto 3).



FOTO 1: Placa eritematoedematosa con centro violáceo, de límites definidos, acompañada de placas urticariales satélites.

La paciente continuó con el mismo tratamiento durante 10 días.

A las 6 semanas, evolucionó con resolución de las lesiones. Presentó solo una mácula hiperpigmentada residual en la zona glútea.

La paciente no volvió a utilizar métodos anticonceptivos hormonales ni a intercurrir con lesiones cutáneas de similares características.



FOTO 2: Placas eritematosas de límites difusos, agrupadas en el flanco derecho.

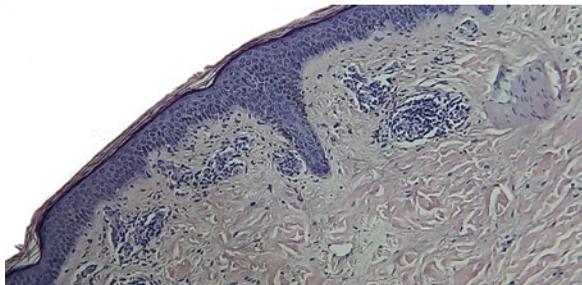


FOTO 4: Epidermis con espongiosis leve, capa córnea ortoqueratósica. Dermis superficial con moderado infiltrado linfocitario perivascular con escasa cantidad de eosinófilos (HyE, 40X).

COMENTARIOS

En 1964, Shelley *et al.*¹ describieron por primera vez la hipersensibilidad a los progestágenos (HP), término que incluye tanto la progesterona nativa como las progestinas (moléculas sintéticas relacionadas con la progesterona)².

Es una dermatosis que afecta a mujeres en edad fértil cuyos síntomas comienzan en cualquier momento entre la menarca y la menopausia.

El cuadro clínico puede ser posterior al contacto con las progestinas debido a los tratamientos de fertilización *in vitro* (FIV) y al uso de métodos anticon-

ceptivos³, o puede deberse a variaciones en los niveles de progesterona endógena, pico en la fase lútea del ciclo menstrual, o secreción por el cuerpo lúteo o la placenta. En este último caso, la mayor sensibilización generaría las lesiones en el embarazo, el posparto, o luego de una nueva exposición a las progestinas^{2,3}.

En el caso analizado, la paciente se encontraba en el puerperio alejado y había recibido AMDP como método anticonceptivo.

Se ha propuesto clasificar la hipersensibilidad según el desencadenante inicial en endógena, exógena y exógena mixta. Esta última se observa en las pacientes cuyo cuadro clínico inicial fue desencadenado por progestinas y que posteriormente presentan síntomas asociados al ciclo menstrual^{2,3}.

Se desconoce la patogenia exacta de la entidad. La gran variabilidad de las manifestaciones clínicas y los distintos resultados de las pruebas cutáneas plantean diferentes hipótesis, que incluyen la hipersensibilidad de tipos I y IV⁴, y la estimulación directa de los queratinocitos por la progesterona⁵.

Las características clínicas son diversas, con manifestaciones cutáneas como dermatitis eccematosa, erupción maculopapular, pápulas y placas, eritema multiforme, urticaria con angioedema³ o sin él, y no dermatológicas como asma y anafilaxia⁶.

Aunque los cambios histopatológicos no son específicos, la dermatitis perivascular, la espongirosis y los cambios en la interfase son frecuentes⁷.

El diagnóstico se realiza principalmente por la historia clínica. En la hipersensibilidad endógena se confirma la correlación clínica temporal con el aumento repentino de la progesterona en la fase lútea del ciclo menstrual. Los síntomas suelen aparecer 3 a 10 días antes de la menstruación y se resuelven 1 o 2 días después de esta. En cambio, en la hipersensibilidad exógena las lesiones pueden desencadenarse inmediatamente después de la exposición a las progestinas o en las 24-48 horas posteriores. Esto explicaría los mecanismos de hipersensibilidad de tipo I y tipo IV en su fisiopatología^{4,6}.

Se ha publicado sobre el uso de las pruebas cutáneas para confirmar los casos sospechosos de HP. A pesar de ello, como la progesterona no es soluble en agua y se utilizan diluyentes que pueden inducir reacciones irritantes, su valor predictivo positivo es limitado y no se han estandarizado las preparaciones. Por eso, es interesante recurrir a nuevas pruebas diagnósticas como el desarrollo reciente de ELISA para IgE de progesterona^{3,6}.

El tratamiento dependerá de los síntomas y de los objetivos a largo plazo². Es diferente si la persona estará expuesta a dosis altas de progestinas como sucede en los métodos de FIV, o si solo se busca el alivio sintomático.

Los tratamientos descritos se publicaron, en su

mayoría, a propósito de un caso⁵. Para el alivio de los síntomas se describe el uso de antihistamínicos H1 de segunda generación, aunque no suelen ser efectivos. También pueden estar indicados los corticosteroides tópicos y orales. Sin embargo, estos últimos se reservan para los cuadros graves y su utilización a largo plazo no está recomendada.

La inhibición de la ovulación con el uso de anticonceptivos orales, siempre que sean tolerados y no empeoren los síntomas, o con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, son dos terapéuticas propuestas también para el alivio sintomático².

La ooforectomía se ha indicado como tratamiento definitivo en pacientes con HP grave que no puede controlarse farmacológicamente⁸.

Cabe destacar la eficacia de la desensibilización en aquellos casos en los que es necesario el uso de progestinas en dosis altas para diversos tratamientos médicos como en la FIV⁹, y del omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, utilizado con éxito para tratar a las pacientes con hipersensibilidad a los progestágenos que presentaron urticaria cíclica con angioedema y otros síntomas anafilácticos sistémicos⁶.

El interés de esta publicación es destacar una entidad cada vez más frecuente, lo que podría deberse al gran número de pacientes que realizan tratamientos de FIV^{1,9}. Asimismo, hacer hincapié en la importancia de contar con más estudios sobre su etiopatología, y de considerarla entre los diagnósticos diferenciales de las dermatosis del embarazo y el puerperio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, et al. Progesterone hypersensitivity in 24 cases: diagnosis, management, and proposed renaming and classification. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:723-729.
2. Jo EJ, Lee SE, Park HK. Clinical characteristics of exogenous progesterone hypersensitivity. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019;37:183-197.
3. Buchheit KM, Bernstein JA. Progesterone hypersensitivity: heterogeneous manifestations with a common trigger. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:566-574.
4. Baptist AP, Baldwin JL. Autoimmune progesterone dermatitis in a patient with endometriosis: case report and review of the literature. *Clin Mol Allergy CMA.* 2004;2:10.
5. Nguyen T, Razzaque Ahmed A. Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights. *Autoimmun Rev.* 2016;15:191-197.
6. Bernstein JA. Progesterone sensitization: a unique female presentation of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20:4.
7. James T, Ghaferi J, LaFond A. The histopathologic features of autoimmune progesterone dermatitis. *J Cutan Pathol.* 2017;44:70-74.
8. Snyder JL, Krishnaswamy G. Autoimmune progesterone dermatitis and its manifestation as anaphylaxis: a case report and literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:469-477.
9. Prieto-García A, Sloane DE, Gargiulo RA, Feldweg AM, et al. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2011;95:1121/e9-13.