

392 M. Febles
B. Castel

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Correspondencia:
Dra. M. Febles Borges.
Capitán Salom, 2, Esc. E, 2.º A.
07004 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: mfeblesb@hotmail.com

Fecha de recepción: 30/03/04
Aceptado para su publicación: 20/05/05

Repercusión del herpes gestationis en los estados materno y fetal

Effect of herpes gestationis on maternal and fetal health

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la repercusión del herpes gestationis en los estados materno y fetal.

Sujetos y métodos: La base de este estudio la constituyen 2 pacientes controladas durante los meses de marzo a octubre de 2003 por el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Son Dureta de Palma de Mallorca. Ambas fueron fotografiadas en diferentes momentos de su evolución y se les realizaron biopsias de las lesiones que confirmaron el diagnóstico de herpes gestationis. Los controles obstétricos realizados no difieren de los habituales durante una gestación de curso normal.

Resultados: La evolución de las pacientes fue favorable tras el uso de corticoterapia. Respecto a las complicaciones fetales descritas, observamos un caso de crecimiento intrauterino retardado y otro de prematuridad. El carácter autoinmune de la enfermedad y su predisposición hereditaria quedan reflejados por el hallazgo de antígenos de histocompatibilidad específicos en una de nuestras pacientes.

Conclusiones: El herpes gestationis no es una entidad grave siempre y cuando realicemos un diagnóstico y tratamiento correctos.

PALABRAS CLAVE

Herpes gestationis. Autoinmune. Corticoterapia. Crecimiento intrauterino retardado.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effect of herpes gestationis on maternal and fetal health.

Subjects and methods: Two patients were studied from March to October, 2003 by the Obstetrics and Gynecology Service of Son Dureta University Hospital of Palma, Majorca. Both patients were photographed at various times during the course of the disease. The diagnosis of herpes gestationis was confirmed by biopsy. Their obstetric management did not differ from that in normal pregnancy.

Results: Outcome in these patients was favorable after steroid therapy. Regarding fetal complications, low intrauterine growth was observed in one fetus and prematurity in the other. The autoimmune character of the disease and hereditary predisposition were reflected in the finding of specific histocompatibility antigens in one of the two patients.

Conclusion: Herpes gestationis is not a serious disease if a correct diagnosis is made and appropriate treatment provided.

KEY WORDS

Herpes gestationis. Autoimmune disease. Intrauterine growth retardation.

INTRODUCCIÓN

El herpes gestationis (HG) es una enfermedad ampollosa autoinmune propia del embarazo y el puerperio, y la evolución del cuadro y el grado de afectación son muy variables¹⁻³.

La incidencia de la enfermedad es de 1/50.000 embarazos^{1,4}.

La clínica consiste en la aparición de prurito exasperante asociado a lesiones ampollosas que pueden comenzar en cualquier momento del embarazo o en el posparto inmediato. Las lesiones adoptan una disposición en anillos, con frecuencia de inicio periumbilical, desde donde se extienden por el abdomen y resto de superficie corporal, y pueden afectar incluso palmas y plantas, pero respetan cara y mucosas.

La base del diagnóstico la constituye el estudio por inmunofluorescencia directa, que demuestra el depósito de C3 a lo largo de la membrana basal.

El objetivo de este trabajo es evaluar si existe o no repercusión materna y/o fetal en 2 pacientes diagnosticadas de HG durante la gestación y el puerperio.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Secundigesta de 31 años, sin antecedentes personales de interés. En sus antecedentes obstétricos destaca la ausencia de abortos y una gestación a término en 1998. Dicha gestación fue de curso normal y finalizó en cesárea por parto estacionado y sospecha de desproporción pelvico-fetal tras inducción por rotura prematura de membranas. Nació una niña de 3.650 g sin anomalías aparentes y se instauró lactancia artificial.

El embarazo actual, controlado por su tocólogo, fue una gestación de curso normal hasta la semana 28 en que la paciente consulta por la aparición de una erupción con vesículas periumbilicales (fig. 1) y prurito. Al examen se trataba de lesiones erosivas, algunas con ampollas, de forma anular, distribuidas por abdomen y muslos. Una semana más tarde, las lesiones se intensificaron, por lo que se realizó una punción para biopsia y un estudio de inmunofluorescencia directa (IFD). Se instauró entonces tratamiento con betametasona 0,05% pomada y cetirizina clorhidrato 10 mg diarios vía oral. La histología reveló una espongiosis con vesiculación intraepidérmica y un infiltrado dérmico con eosinófilos. La IFD mostró una banda de C3 depositada en la unión dermoepidérmica que confirmó el diagnóstico de HG. Tras dicho estudio, se instauró tratamiento específico con prednisona oral, 30 mg diarios, y fusidato sódico 250 mg pomada, para evitar sobreinfección bacteriana.

El estudio ecográfico fetal a las 31 semanas aportó el diagnóstico de crecimiento intrauterino retardado (CIR), por lo que la paciente se derivó al Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Al ingreso, la presión arterial era de 154/89 y 150/90 mmHg, la analítica de sangre era compatible con ligera plaquetopenia (124.000 plaquetas) y el resto de parámetros eran normales, así como la bioquímica y las pruebas de coagulación. En la analítica de orina se objetivó proteinuria importante. Se realizó también una ecografía de alta resolución, en la que se visualizó un crecimiento por debajo del percentil 10, anamnios (ILA: 0) y estudio de la velocimetría Doppler de arteria umbilical alterado. Registro cardiotocográfico patológico. Ante la sospecha de pérdida de bienestar fetal, se decidió finalizar la gestación, con la realización de una cesárea urgente. Nació una niña de 1.008 g con Apgar de 5/7 y pH de arteria umbilical de 7,18. Se administró cabergolina para inhibición de la lactancia. El recién nacido fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos neonatal, donde se dio de alta a los 63 días, con un peso de 2.520 g y los siguientes diagnósticos: recién nacido pretérmino, bajo peso para la edad gestacional, leucopenia y trombopenia transitorias, hemorragia intraventricular grado II, hiponatremia, hipoglucemia transitoria, anemia del pretérmino, sepsis clínica y hernia inguinal izquierda. A los 8 meses de vida se realizó la intervención de herniorrafia inguinal izquierda sin incidencias.



Figura 1. Lesiones periumbilicales aparecidas en el tercer trimestre de la gestación (caso 1).



Figura 2. Afectación de palmas y plantas de los pies (caso 1).



Figura 3. Biopsia cutánea realizada sobre una de las vesículas (caso 2).



Figura 4. Lesiones ampollosas aparecidas en el posparto inmediato (caso 2).

El puerperio cursó con presiones y evolución posquirúrgica normales. En la analítica de control se objetivaron 110.000 plaquetas, hematocrito del 34,1% y hemoglobina de 11,2 g/dl, el resto era normal. Tras tolerancia oral, se instauró tratamiento con cabergolina para inhibición de la lactancia, prednisona oral 60 mg/día, dextrofeniramina maleato 2 mg/12 h vía oral, ranitidina 150 mg/12 h vía oral, corticoides tópicos y fusidato sódico 250 mg pomada durante 5 días.

A las 48 h posparto apareció un rebrote de las lesiones, por lo que se aumentó la dosis de prednisona a 90 mg/día vía oral y corticoides tópicos de mayor potencia. La paciente se dio de alta a los 7 días

de la cesárea, una vez comprobada la estabilización de las lesiones. La evolución posterior se controló por dermatología. Las lesiones remitieron dejando vastas zonas de hiperpigmentación postinflamatoria y aparecieron algunas eflorescencias sin llegar a formar ampollas (fig. 2). Debido a la mejoría clínica, a las 4 semanas del parto se procedió a disminuir la corticoterapia.

Caso 2

Primigesta de 33 años, sin antecedentes personales de interés.

Embarazo actual: Control de gestación normal hasta la semana 30. Ingresó en nuestro servicio de

obstetricia a las 30 semanas de gestación por amenaza de parto prematuro. Se instauró tratamiento colítico intravenoso y corticoides para maduración pulmonar fetal. Se dio de alta al confirmarse la ausencia de dinámica uterina y no apreciarse modificación cervical. La ecografía y la analítica realizadas fueron normales.

En las últimas semanas de gestación, apareció una erupción pruriginosa generalizada, sin vesículas ni ampollas. Se realizó una biopsia cutánea (fig. 3) que fue informada como "dermatosis superficial con exocitosis y pápulas: placa pruriginosa del embarazo".

La paciente acudió a las 37 semanas de gestación al Servicio de Urgencias del Hospital Son Dureta en trabajo de parto, y la gestación finalizó con parto eutócico. Nació una niña de 2.650 g, pH 7,34 y Apgar 9/10, sin anomalías aparentes. Se administró cabergolina para inhibición de la lactancia.

Las primeras 24 h posparto transcurrieron con normalidad. A las 48 h posparto, la paciente refirió prurito generalizado intenso, con pápulas generalizadas eritematosas con vesículas (fig. 4) que afectaban también a palmas y plantas. Ante la sospecha de HG se instauró tratamiento oral con dexclufeniramina maleato 2 mg/12 h vía oral, prednisona oral 60 mg/día, omeprazol 1 comprimido diario y fusidato sódico 250 mg pomada.

Tras 24 h de tratamiento se realizó biopsia cutánea e IFD. La histología reveló: ampolla con escaso contenido inflamatorio a expensas predominantemente de neutrófilos y ocasionales eosinófilos, junto a fibrina y hematíes, y en la dermis infiltrado perivascular compuesto por linfocitos y abundantes eosinófilos. Dichas células inflamatorias se distribuían también entre el colágeno dérmico con menor intensidad. En las papilas alejadas de la ampolla se observaban ocasionales eosinófilos y edema. En la IFD se observó positividad leve para IgG en membrana basal con un patrón lineal, así como para C3 y C4 de forma intensa. Diagnóstico: herpes gestationis.

El estudio inmunogenético de la paciente demostró la existencia del antígeno HLA-DR3 y DR15, y los antígenos HLA-DR11 y DR13 en el cónyuge, lo que corroboró los estudios que demuestran un aumento en la incidencia de los antígenos HLA-DR3 en estas pacientes.

La evolución posterior también se controló por dermatología. Tras la mejoría clínica se redujo paulatinamente la dosis de corticoterapia hasta su

supresión. Actualmente persisten todavía zonas de hiperpigmentación en extremidades, fundamentalmente las inferiores. La paciente refiere prurito los días previos a la menstruación, sin haberse objetivado ningún nuevo brote de las lesiones.

DISCUSIÓN

El HG es una enfermedad de etiología autoinmune, producida por la síntesis de anticuerpos que se dirigen contra una proteína transcitoplasmática de 180 kd, y se fijan en la membrana basal del amnios. Las placentas de las pacientes con HG presentan un infiltrado inflamatorio que es el que se aprecia en las reacciones alógenicas autoinmunes⁵.

Los estudios de inmunogenética han demostrado que existe predisposición hereditaria con marcado aumento de la incidencia de los antígenos HLA-DR3 y HLA-DR4⁶, lo que explicaría su coexistencia ocasional con otras enfermedades como la de Graves-Basedow, coriocarcinoma, trombocitopenia autoinmune, colitis ulcerosa, etc.⁷⁻⁹. Como ya hemos mencionado, el estudio inmunogenético de nuestro segundo caso reveló la existencia del antígeno HLA-DR3. Asimismo, se ha observado que el haplotipo DR2 se encuentra con una incidencia aumentada en las parejas de las pacientes con HG que poseen DR3 y DR4, lo que sugiere que el antígeno paterno posiblemente expresado en la placenta, puede tener alguna influencia en la patogénesis de esta enfermedad. Hay un estudio en el que se observa que existen pacientes que no tienen lesiones de HG en sus embarazos, pero que lo desarrollan en embarazos sucesivos con varones diferentes¹⁰.

No se han encontrado diferencias raciales en su presentación y hasta la fecha no se ha asociado a coriocarcinoma testicular, lo cual sugiere la necesidad de tejido exógeno para su producción¹¹⁻¹³.

Desde el punto de vista clínico, es imposible diferenciar el HG de otras dermatosis del embarazo. Es el estudio por IFD el que confirma el diagnóstico de HG mediante el depósito de C3, con o sin IgG en la unión dermoepidérmica¹⁴, tal como se diagnosticó en los 2 casos presentados. Dicho depósito de C3 e IgG puede persistir durante mucho tiempo después del parto. Se han demostrado depósitos similares en la piel normal de los niños nacidos de madres con HG¹⁰.

396

La exacerbación posparto la encontramos casi sistemáticamente en todas las series publicadas, sin que se conozca su causa. Ocurrió en el primer caso, lo que nos obligó a aumentar la dosis de prednisona hasta 90 mg/día. En el segundo caso se inició en el puerperio.

El HG recurre en el 95% de los embarazos posteriores^{3,15}, y entonces la afectación es más temprana y más intensa. No se ha podido determinar por qué en un 5% de los embarazos sucesivos no se desarrolla el cuadro. La enfermedad se reproduce tras la toma de anticonceptivos orales con contenido estrogénico en el 10% de las pacientes, y no se ha descrito ningún caso de aparición espontánea por la toma de anticonceptivos sin que se haya presentado la erupción en un embarazo previo^{9,16}. En algunos casos, hasta la resolución total del proceso, se pueden presentar pequeños rebotes premenstruales o en mitad del ciclo femenino⁹, fenómenos que se produjeron en el caso 2, en el que apareció prurito premenstrual.

La controversia actual sobre el HG se centra en su repercusión en la morbimortalidad fetal. Raramente se ha informado de casos de recién nacidos con lesiones ampollosas, aunque la lesión subclínica debe ser frecuente ya que se ha observado que la inmunofluorescencia en la piel del recién nacido ha sido positiva en los casos en los que se ha buscado¹⁷. No está claro si el HG ocasiona resultados fetales adversos, pero parece confirmarse que hay una tendencia a la prematuridad y retardo del crecimiento para la edad gestacional¹⁶, tendencia que se

corroborra en los casos expuestos. La mortalidad perinatal no resultó aumentada^{18,19}.

Respecto al tratamiento, se ha visto que los corticoides tópicos y los antihistamínicos pueden aliviar el picor pero no suelen ser suficientes para controlar la enfermedad. El tratamiento de elección lo constituyen los corticoides orales a una dosis estándar inicial de 0,5 mg/kg/día y dosis menores de mantenimiento²⁰. En los 2 casos expuestos se pautaron corticoides sistémicos a la dosis inicial mencionada. En el caso 1 fue necesario el aumento de la dosis por la aparición de un rebrote en el puerperio.

El uso de corticoides sistémicos no parece aumentar el riesgo de malformaciones fetales²¹. No obstante, los niños nacidos de madres que han recibido corticoides sistémicos deben ser controlados por el endocrino en el momento del nacimiento si el tratamiento se ha prolongado durante muchos meses¹⁰. Además, y a pesar de no observarlo en nuestros casos, creemos que debe prestarse adecuada atención a las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono provocadas por el uso de corticoides sistémicos, sobre todo, por ser el embarazo una situación de por sí diabetógena²².

Por tanto, concluimos que, en cualquier caso, es la suma de factores genéticos, inmunológicos y hormonales lo que desencadena la enfermedad. La secuencia exacta y el peso de cada uno de ellos están aún por precisar. Y que, con todo, el HG no parece repercutir gravemente en el estado materno-fetal, siempre y cuando sea diagnosticado y tratado correctamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Colmes RC, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:405-12.
- Shornick JK. Dermatoses of pregnancy. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:172-81.
- Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24:255-9.
- Shornick JK. Herpes gestationis. *Dermatol Clin.* 1993;3:527-33.
- Kelly SE, Black MM, Fleming S. Pemphigoid gestationis: a unique mechanism of initiation of an autoimmune response by MHC class II molecules? *J Pathol.* 1989;158:81-2.
- Yancey KB. Herpes gestationis. *Dermatol Clin.* 1990;8:727-35.
- Shornick JK, Black MM. Secondary autoimmune diseases in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:563-6.

8. Do Valle Chiossi MP, Costa RS, Ferreira Roselino AM. Titration of herpes gestationis factor fixing to C3 in pemphigoid herpes gestationis associated with choriocarcinoma. *Arch Dermatol.* 2000;136:129-30.
9. Holmes RC, Black MM, Jurecka W, Dann J, James DC, Timlin D, et al. Clues to the aetiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br J Dermatol.* 1983;109:131-9.
10. Iglesias Díez L. Tratado de dermatología. 1.^a ed. Madrid: Luzán; 1994. p. 510-3.
11. Gómez Orbaneja J, Iglesias Díez L. Herpes gestationis con corioepitelioma. *Dermatol Ibero Lat Am.* 1969;4:387-93.
12. Tindall JG, Rea TH, Shulman I, Quismorio FP Jr. Herpes gestationis in association with a hydatidiform mole. Immunopathologic studies. *Arch Dermatol.* 1981;117:510-2.
13. Slazinski L, Degefu S. Herpes gestationis associated with choriocarcinoma. *Arch Dermatol.* 1982;118:425-8.
14. Provost TT, Tomasi TB. Evidence for complement activation via the alternative pathway in skin diseases: herpes gestationis, systemic lupus erythematosus and bullous pemphigoid. *J Clin Invest.* 1973;52:1779-87.
15. Holmes RC, Black MM, Dann J, James DC, Bhogal B. A comparative study of toxic erythema of pregnancy and herpes gestationis. *Br J Dermatol.* 1982;106:499-510.
16. Shornick JK, Black MM. Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:63-8.
17. Chen SH, Chopra K, Evans TY, Raimer SS, Levy ML, Tyring SK. Herpes gestationis in a mother and child. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:847-9.
18. Mascaró JM Jr, Lecha M, Mascaró JM. Fetal morbidity in herpes gestationis. *Arch Dermatol.* 1995;13:1209-10.
19. Lawley TJ, Stingl G, Katz SI. Fetal and maternal risk factors in herpes gestationis. *Arch Dermatol.* 1978;114:552-5.
20. Borrego Hernando L, Iglesias Díez L. Dermatoses específicas del embarazo. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2002;93:159-67.
21. Holmes RC, Black MM. The fetal prognosis in pemphigoid gestationis (herpes gestationis). *Br J Dermatol.* 1984;110:67-72.
22. Gary Cunningham F, Gant NF, Leveno KJ. *Williams Obstetricia.* 21th ed. Madrid: Panamericana; 2002. p. 162-6.