



Herpes gestacional. Reporte de un caso

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente de 21 años de edad, con embarazo de 30 semanas, complicado con una dermatosis de tres meses de evolución, multitratada, referida al Hospital General Dr. Miguel Silva, con diagnóstico probable de sarcoma de Kaposi y sospecha de infección por VIH. Se le encontraron lesiones en: el paladar, labios, tórax, abdomen, dorso, miembros superiores e inferiores en superficies de flexión y extensión, pruriginosas y dolorosas, con secreción amarillenta espesa; todo lo anterior acompañado de disfagia a alimentos sólidos. Los resultados de laboratorio mostraron: anemia normocítica normocrómica, elevación de VSG, hipocalcemia, aumento de PCR, alteraciones en diversos resultados en el perfil TORCH, VIH negativo. La biopsia de una lesión del antebrazo reportó cambios histológicos compatibles con herpes, posteriormente confirmado con inmunofluorescencia directa. El cultivo de la secreción de una de las lesiones reportó *Staphylococcus* sp coagulasa negativo y *Enterobacter cloacae*. Se estableció el diagnóstico de herpes gestacional complicado con infección piógena de las lesiones; se descartó la infección por VIH y confirmó la positividad a IgG para toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes virus.

Palabras clave: herpes gestationis, penfigoide gestacional, dermatosis del embarazo, gestación.

Jorge Arturo Moreno-Díaz¹
Vanessa Paredes-Solis²
Blanca de Jesús Martínez-Chagolla³
José Antonio Sereno-Coló⁴

¹ Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

² Médico adscrito al Departamento de Dermatología.

³ Médico adscrito al Departamento de Patología.

⁴ Médico adscrito al Departamento de Ginecología y Obstetricia.

Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán, México.

Herpes gestationis. A case report

ABSTRACT

Case report. 21 years old woman with 30 week pregnancy, complicated by a 3 month multi-treated skin condition, who was referred to General Hospital Morelia, with probable diagnosis of Kaposi sarcoma and suspected HIV. She presented with exulcerations involving the palate, lips, chest, abdomen, back and extremities. The lesions were, itchy and painful, with thick yellowish secretion, accompanied by dysphagia to solid foods. Laboratory results showed normochromic normocytic anemia, elevation of ESR, hypocalcaemia, increased PCR, results in alterations in various TORCH listing, HIV negative. The biopsy of a lesion of the forearm reported histological changes consistent with herpes, subsequently confirmed by direct immunofluorescence. Liquid aspiration secretion of one of the lesions reported coagulase negative staphylococcus sp and *Enterobacter cloacae*. The final diagnosis was 30 weeks pregnant women with gestational herpes complicated by pyogenic infection of the lesions, discarding infection with HIV and found positive for IgG to toxoplasma, rubella, cytomegalovirus and herpes virus.

Key words: Herpes gestationis, pemphigoid gestationis, autoimmune dermatosis of pregnancy, pregnancy.

Recibido: mayo 2014

Acceptado: junio 2014

Correspondencia:

Dr. José Antonio Sereno Coló
Isidro Huarte 586-6
58000 Morelia, Michoacán
serenoc@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Moreno-Díaz JA, Paredes-Solis V, Martínez-Chagolla BJ, Sereno-Coló JA. Herpes gestacional. Reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex 2014;82:697-704.

ANTECEDENTES

Las dermatopatías pueden complicar la gestación; desde el punto de vista obstétrico es indispensable conocer este tipo de enfermedades, diagnosticarlas y tratarlas en forma oportuna porque el diagnóstico erróneo retarda el tratamiento y favorece las complicaciones para la madre y su hijo.

El herpes gestacional, también conocido como penfigoide gestacional o penfigoide del embarazo, lo describió por primera vez John Laws Milton en 1872.^{1,2} El primer reporte se comunicó en 1811 por Bunel (Paris). En 1867 Wilson describió casos que denominó herpes circinado buloso. En 1973, Provost y Thomasi demostraron un padecimiento independiente, distintivo de otras enfermedades bulosas de la piel.³ Es una rara enfermedad ampollosa de origen autoinmunitario.⁴ La incidencia es inexacta, diversas publicaciones informan que va de 1 caso por cada 3000 a 1 por cada 50,000 embarazos.⁵ En nuestro hospital se reporta 1 caso por cada 6,700 embarazos atendidos en un año, aunque no existen reportes previos de casos similares. Casi la mitad de los casos aparece en el primer embarazo. El herpes gestacional se ha asociado con mola hidatiforme, tumores trofoblásticos y coriocarcinoma.⁶

El herpes gestacional aparece durante el segundo y tercer trimestres del embarazo o, incluso, durante el puerperio.⁷ La aparición durante el primer trimestre es posible, aunque sumamente rara.⁸ El inicio suele ser con prurito generalizado que precede a lesiones urticarianas y eritematosas periumbilicales, que exacerbaban el prurito en ellas, vesículas que evolucionan a ampollas tensas y a bullas. Se extiende de forma centrífuga hasta afectar el tronco, el resto del abdomen y las zonas flexoras de ambas extremidades. El diagnóstico es un binomio clínico-patológico, una combinación de la clínica, histología de

las lesiones y de la complementación con inmunofluorescencia directa.⁹ El tratamiento tiene como propósito disminuir el prurito intenso y las lesiones, la piedra angular son los corticosteroides. Se han reportado recurrencias con la reaparición de la menstruación, consumo de anticonceptivos orales y en embarazos posteriores. En los embarazos siguientes la enfermedad puede ser menos severa e, incluso, ser intermitente; en general es de aparición temprana, con manifestaciones más floridas y severas, sobre todo cuando en la gestación participó el mismo padre.¹⁰

REPORTE DEL CASO

Paciente de 21 años de edad que acudió al Hospital General Dr. Miguel Silva, en Morelia, Michoacán, nosocomio de segundo nivel de atención de la Secretaría de Salud, referida del Hospital General de Apatzingán, Michoacán, hospital de primer nivel de atención. La paciente cursaba las 30 semanas de gestación, complicada con una dermatosis de tres meses de evolución, multitratada, con diagnóstico presuntivo de sarcoma de Kaposi y VIH. Entre sus antecedentes personales no patológicos destacaron: proceder del medio rural y las condiciones deficientes de higiene y alimentación. Había recibido el esquema completo de vacunación para su edad, zoonosis positiva para gatos, perros y gallinas. De niña padeció una enfermedad infectocontagiosa, sin diagnóstico preciso. Antecedente quirúrgico de cesárea cuatro años atrás, por placenta previa total. La paciente negó otros antecedentes personales patológicos. La menarquia sucedió a los 13 años de edad, ritmo 28/3 eumenorreica, dos embarazos, una cesárea, fecha de la última menstruación el 20 de octubre de 2011, una pareja sexual sin factores de riesgo para enfermedades de transmisión sexual. Tres años antes se le había colocado un dispositivo intrauterino, en el puerperio tardío y se retiró por deseo de embarazo. No se había efectuado estudios de Papanicolaou.



El padecimiento se inició tres meses previos a su ingreso a nuestro hospital, con lesiones periumbilicales, pruriginosas, tratadas inicialmente con antimicóticos. Las lesiones evolucionaron de maculares a pápulas, vesículas con costra que se tornaron dolorosas y se incrementó el prurito. Esas vesículas se diseminaron al tórax, espalda, extremidades e incluso a la cavidad oral, por la disfagia a los alimentos sólidos. Perdió 3 kg. Recibió diversos tratamientos sin lograr mejoría. A su ingreso se apreció una dermatosis diseminada, con tendencia a la generalización que afectó: la cara, cavidad oral (Figura 1), tronco, abdomen (Figura 2), dorso (Figura 3), extremidades superiores (Figura 4) e inferiores (Figuras 5 y 6), constituidas por placas vesículo-costrosas, circinadas, cubiertas por costras mielicéricas y hemáticas periumbilicales. Refirió dolor y prurito intenso en todas las lesiones. En la exploración obstétrica se apreció al útero gestante con fondo uterino de 26 cm, feto único vivo en presentación pélvica, frecuencia cardiaca fetal de 136 latidos por minuto; no se encontraron lesiones en la región genital ni a la exploración con espejo vaginal; la parte posterior del cérvix estaba cerrada, sin secreción. El ultrasonido



Figura 1. Exulceraciones en el paladar y la lengua en una paciente con herpes gestacional.



Figura 2. Placas vesículo-costrosas, circinadas, cubiertas por costras mielicéricas y hemáticas periumbilicales.



Figura 3. Lesiones que se extienden en la mayor parte de la superficie del dorso.



Figura 4. Afectación de superficies de flexión en un miembro superior.



Figura 5. Placas vesículo-costrosas, circinadas, cubiertas por costras mielécricas y hemáticas en los miembros inferiores. Zonas de hiperpigmentación por lesiones en vías de desaparición.



Figura 6. Ampolla tensa en el dorso del pie izquierdo. Lesiones características en etapas tempranas de la enfermedad.

obstétrico dejó de manifiesto un feto de 29.2 semanas de gestación, vivo, con peso estimado de 1,430 gramos, presentación pélvica, índice de líquido amniótico normal, sin malformaciones aparentes.

Se tomó un cultivo de la secreción y una biopsia de la lesión en el antebrazo derecho. El tratamiento se inició con clorfenamina, rifocina e hidrocortisona; el diagnóstico de presunción fue: dermatitis herpetiforme. Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina 10.8 g/dL, hematócrito 31.9%, leucocitos 9,000, VCM 90.2, HCM 30.6, MCHC 33.9, plaquetas 256,000, neutrófilos 75%, linfocitos 22%, monocitos 3%, bandas 0%, grupo y Rh O positivo, tiempos de coagulación normales, química sanguínea de cuatro elementos en parámetros normales, EGO con datos de infección de vías urinarias, VDRL negativo, PCR +++, VSG 13, calcio 8.1, perfil tiroideo normal, VIH negativo, anticuerpos antihepatitis C negativos. Perfil TORCH: toxoplasma IgM negativo, IgG positivo, citomegalovirus IgM negativo, IgG positivo, rubéola IgM negativo, IgG positivo, anticuerpos



antiherpes 1 IgG positivo con reactivo mayor a 30, IgM positivo con reactivo 1.3, anticuerpos antiherpes 2 IgG negativo, IgM negativo. En el cultivo de la secreción se aisló *Staphylococcus* sp coagulasa negativo sensible a gentamicina y amoxicilina-ácido clavulánico; resistente a ciprofloxacino y eritromicina. *Enterobacter cloacae* sensible a amoxicilina-ácido clavulánico, ceftazidima y cefepime: resistente a ampicilina, gentamicina, ampicilina-sulbactam y ceftriaxona. La histopatología muestra una ampolla intraepidérmica, con espongiosis y algunos queratinocitos necróticos en la capa basal (Figura 7). La inmunofluorescencia directa tiene depósito lineal de C3 (Figura 8).

El tratamiento se inició con 40 mg al día de prednisona, aciclovir y amoxicilina-ácido clavulánico. En los siguientes siete días hubo mejoría clínica y remisión de las lesiones (Figura 9); por esto se dio de alta del hospital y se citó para ser atendida en la clínica de embarazo de alto riesgo. El resto del embarazo lo cursó asintomática y las lesiones desaparecieron sin dejar cicatriz. A las 40 semanas de gestación

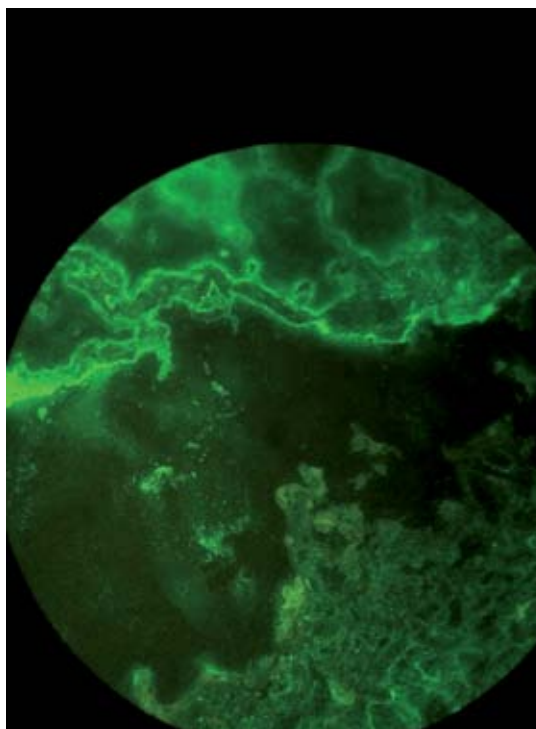


Figura 8. Estudio de inmunofluorescencia. C3 positivo lineal en el techo de la ampolla.

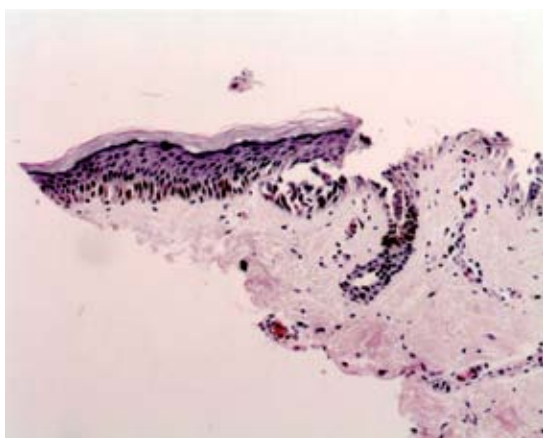


Figura 7. Estudio histopatológico de una lesión herpética. Ampolla intraepidérmica con espongiosis, algunos queratinocitos necróticos en la capa basal.

nació, por parto eutócico, un niño con bajo peso (1,900 g), sin malformaciones aparentes y sin lesiones dérmicas. La madre lo amamantó durante un mes. El tratamiento se suspendió y a los tres meses postparto reaparecieron el prurito y las vesículas; se reinició el corticoesteroide oral a dosis bajas (5 mg al día). En el seguimiento a un año del hijo se observó que su crecimiento y desarrollo fueron normales. La paciente continúa en seguimiento hasta la fecha (1 año 11 meses) con evolución favorable y sin lesiones dermatológicas.

DISCUSIÓN

En 60% de los casos el herpes gestacional aparece entre las semanas 28 y 32 de embarazo.



Figura 9. A una semana de tratamiento se observa remisión de las ampollas y máculas posinflamatorias.

Alrededor de 75% de las pacientes experimenta una exacerbación de los síntomas en el momento del parto o puerperio e, incluso, en 25% de ellas el herpes se manifiesta durante el postparto.^{4,5,8-10} A partir del decenio de 1970 este herpes se ha estudiado como una afección autoinmunitaria y relacionada con los antígenos leucocitarios humanos HLAB8, DR3(61-80%), DR4(52-53%).^{3,4,8-10} Existe un factor sérico (HG factor) que se une a la membrana basal y es una IgG subclase G1; el antígeno es una proteína de 180 kd denominada BPAG-2 (bullus pemphigoid antigen-2). El anticuerpo es el complemento por la vía clásica, con la consiguiente quimiotaxis por eosinófilos y su desgranulación, que disuelve la unión entre la epidermis y dermis y resulta

en la liberación de mediadores químicos de la inflamación, responsables del síntoma principal: el prurito.⁹ El herpes gestacional se asocia con enfermedades autoinmunitarias, sobre todo enfermedad de Graves-Basedow.^{1,3-6,9,10} Se ha reportado incremento de las concentraciones de anticuerpos séricos antitiroideos y anti-célula parietal gástrica.^{1,10} La alopecia areata, vitíligo, tiroiditis de Hashimoto, trombocitopenia autoinmunitaria y la colitis ulcerosa se han reportado concomitantes con herpes gestacional; sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa y los hallazgos pueden ser coincidentes.^{6,8}

Existen anticuerpos circulantes antimembrana basal, específicamente un antígeno compartido por la piel y la placenta, el colágeno XVII (antes llamado BP180 o BPAG2), que es una proteína de transmembrana y un componente del hemidesmosoma del complejo de anclaje dermoepidérmico que media la adhesión de las células epiteliales a la membrana basal. Se encuentra en la membrana basal de la piel, el epitelio amniótico de la placenta y el cordón umbilical. Todo esto implica que ciertas pacientes expresen una vilitis de leve a moderada, expresada como colecciones de vellosidades fibróticas e inmaduras con áreas de disminución de vellosidades terminales; esto podría explicar la restricción del crecimiento intrauterino de los fetos afectados e, incluso, los microdesprendimientos placentarios que dan lugar a una falla funcional de la placenta. Debido a la asociación con la restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad, se recomienda el seguimiento estrecho con estudio Doppler de las arterias uterinas y curva de crecimiento de manera protocolizada.⁹ Se ha demostrado una expresión aberrante de los MHC tipo II en las células trofoblásticas y las células del estroma amniocorial y es probablemente uno de los hechos principales en la patogenia del herpes gestacional. En los embarazos normales no se expresan en el trofoblasto, actúan como me-



canismo de silenciamiento y protegen al feto del sistema inmunitario materno. Por tanto, la expresión placentaria anómala de MHC tipo II permite una respuesta alógena en presencia de colágeno XVII en las células inmunitarias maternas, en el contexto de las moléculas de MHC paternas, sin necesidad de respuesta de los linfocitos T CD4.⁸⁻¹⁰ La existencia de anticuerpos anti HLA paternos en casi 100%, en comparación con 10% de las mujeres sanas, multíparas, ha originado la necesidad de consejo genético para futuros embarazos, por la posibilidad de reaparición en gestaciones futuras con el mismo padre. Estos anticuerpos son, en general, contra MHC tipo I y completamente diferentes a los anticógenos XVII circulantes; por esto se ignora su papel patogénico y puede considerarse un epifenómeno.^{4,8,9,10} Cuando las concentraciones premenstruales de progesterona disminuyen, ello se relaciona con la aparición premenstrual de la enfermedad. Los estrógenos deprimen la respuesta mediada por linfocitos T, pero tendrían un papel activador de la producción de anticuerpos al aumentar la respuesta de los linfocitos B, que forman parte de la patogenia, como inmunoactivadores.^{8,10}

La enfermedad se inicia con prurito generalizado y dolor, posteriormente aparecen lesiones urticarianas y eritematosas, periumbilicales (87%) que exacerban el prurito. Pueden verse policíclicas o en diana (target). Las vesículas evolucionan a ampollas tensas y a bullas. El prurito se extiende de forma centrífuga hasta afectar: el tronco, resto del abdomen, zonas flexoras de ambas extremidades pero sin afectar la cara, palmas, plantas y las mucosas. La afectación a estas zonas es rara (alrededor de 20%). Las lesiones se curan sin dejar cicatriz.^{6,8-10}

Las pruebas de laboratorio son inespecíficas; puede haber eosinofilia periférica, elevación de VHS y reactantes de fase aguda.^{4-6,9} El examen histopatológico muestra: edema dérmico y epidérmico asociado con infiltrado perivascular

integrado por linfocitos, histiocitos y eosinófilos; el aumento del edema puede producir espongiosis, vesículas e, incluso, ampollas subepidérmicas.³ La inmunofluorescencia directa es el patrón de referencia para el diagnóstico, que muestra un depósito de C3 lineal (100% de los casos), con o sin depósito de IgG en banda o a lo largo de la membrana basal (30-40% de los casos).^{4,9,10}

En las dermatosis del embarazo debe plantearse el diagnóstico diferencial con: erupción papular pruriginosa en placas del embarazo (PUPPP) y con otras enfermedades ampulares, como el pénfigoide bulloso. Además de las dermatitis de contacto, eritema secundario a drogas, urticaria aguda, dermatitis herpetiforme y dermatosis lineal por depósito de IgA.^{6,10}

La remisión espontánea, incluso sin tratamiento semanas o meses después del parto, es lo habitual; sin embargo, los casos severos pueden persistir durante años con cronificación del proceso o conversión a pénfigoide bulloso.⁸ El objetivo del tratamiento es reducir el prurito intenso y prevenir la formación de nuevas lesiones.⁸ En casos moderados o en brotes premenstruales pueden indicarse esteroides tópicos con o sin antihistamínicos orales.^{6,8} La mayoría de las pacientes requiere la prescripción de corticosteroides sistémicos, que son relativamente seguros durante el embarazo. Se inicia con 20-40 mg al día (0.5 mg/kg/día) de prednisona durante tres días. Si no aparecen nuevas lesiones se mantiene la dosis durante 1-2 semanas y se disminuye gradualmente. En casos severos pueden requerirse dosis más altas (1 mg/kg/día).⁸⁻¹⁰ El único riesgo es la posible supresión adrenal fetal con los riesgos que esto implica: restricción del crecimiento intrauterino y disminución del perímetro cefálico. La prednisona se excreta por la leche humana en pequeñas cantidades; las dosis inferiores a 40 mg son relativamente seguras.

En casos resistentes y en el postparto se han indicado tratamientos alternativos: tetraciclinas, nicotinamida e inmunoglobulina intravenosa en altas dosis combinadas con cliclosporina. En casos aislados se han encontrado ventajas con la plasmaféresis.⁸⁻¹⁰ Existen pocos casos de necesidad de inmunoglobulinas intravenosas para pacientes con herpes gestacional, sobre todo porque su mecanismo de acción no está perfectamente determinado, aunque parece actuar en diferentes puntos de la cascada inmunológica, incluido el bloqueo funcional de los receptores Fc en los macrófagos del bazo, la inhibición de la acción mediada por el complemento y la modulación de la producción de citocinas, entre otros. Las dosis y momento de administración son variables. Se considera su indicación pre y postparto para el control de la dermatosis al final del embarazo y para evitar un posible rebrote en el puerperio. El éxito es siempre mayor si se prescriben como terapia coadyuvante (91%) que cuando se indican como monoterapia (51%).⁷ La asepsia cutánea rigurosa e incluso la prescripción de antibióticos en caso de sobreinfección de las lesiones son decisivas. En los neonatos las lesiones cutáneas suelen desaparecer espontáneamente, sin tratamiento ni repercusión.^{9,10}

Si bien el mecanismo fisiopatológico exacto sigue sin conocerse a fondo, el diagnóstico certero es importante antes de indicar el tratamiento; esto para evitar la exposición a fármacos y sus efectos adversos e interacciones. La bibliografía se revisó porque indudablemente se trató de un caso raro que ilustra la morfología de las lesiones, se logró diagnosticar y tratar de manera exitosa y oportuna, y servirá de antecedente para futuros casos.

CONCLUSIONES

Debido al amplio grupo de dermatopatías que pueden aparecer durante el embarazo siempre debe tenerse en mente la posibilidad de herpes genital porque la falta de diagnóstico y tratamiento oportunos pueden complicar la gestación. Además de ser importante llegar al diagnóstico preciso, que establece la base del tratamiento y pronóstico para la madre y su hijo, también lo es la prevención de sus repercusiones en el feto.

REFERENCIAS

1. Al-Fouzan Abdul W.S, Galadari Ibrahim, Oumeish Isam, Oumeish Oumeish Y. Herpes gestationis (Pemphigoid gestationis). *Clinics in Dermatology* 2006;24:109-112.
2. Apará SJ, Quijada M, Erwin FP, et al. Herpes gestationis: Caso clínico. Diagnóstico, evolución y tratamiento. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*. 2012;7:30-33.
3. Berrón Ruiz AL. Dermatitis gestacionales. Revisión del tema. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2007;16.
4. Doblas PA, Barber MA, Eguiluz I, Andérica JR, Hijazo JV, Suárez M, et al. Herpes gestationis (penfigoide gestacional). *Clin Invest Gin Obst* 2004;31:62-66.
5. Tena AG y col. Herpes gestacional. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:403.
6. Lipozencic J, Ljubojevic S, Bukvic-Mokos Z. Pemphigoid gestationis. *Clinics in Dermatology* 2012;30:51-55.
7. Ruiz-Villaverde R, Sánchez Cano D, Ramirez Tortosa CL. Penfigoide gestacional. Respuesta terapéutica a inmunoglobulinas pre y postparto. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:735-747.
8. Semkova K, Black M. Pemphigoid gestationis: Current insights into pathogenesis and treatment. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009;145: 138-144.
9. Forero C, Rosado S, Gómez-Soto P, Plans C. Herpes gestacional. Revisión a partir de un caso clínico. *Toko-Gin Pract* 2012;7:87-90.
10. De La Cruz F, Navarrete C, Majerson G, Romero D, William G, Vergara R. Penfigoide gestacional "herpes gestationis". Revisión a partir de un caso clínico. *Rev Chil Obstet-Ginecol* 2012;77:64-71.