

HERPES GESTACIONAL

ONDINA JARDIM, HERMES PÉGUINHO, ANA MORENO, ÓSCAR TELLECHEA
 Serviços de Obstetria e Dermatologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

Os autores apresentam um caso típico de Herpes Gestacional (H. G.) e fazem uma revisão dos principais aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da afecção.

SUMMARY

Herpes Gestationis

The authors present a representative case of Herpes Gestationis (H.G.), and review the main clinical, diagnostic and therapeutic aspects of this disease.

INTRODUÇÃO

O Herpes Gestacional é uma dermatose de natureza adquirida, bolhosa, pruriginosa, cuja etiologia se encontra ainda insuficientemente esclarecida, intimamente relacionada com a gravidez e/ou certos tumores trofoblásticos, e na qual intervêm alterações de natureza auto-imune¹.

É uma afecção extremamente rara, clínica e imunologicamente relacionada com as dermatoses do grupo do penfigóide bolhoso².

Descrevemos em seguida um caso clínico, a propósito do qual é feita uma revisão dos principais aspectos desta afecção.

CASO CLÍNICO

L. S. M., Gesta II, Para I, 28 anos de idade, sem antecedentes patológicos pessoais e familiares dignos de registo. Como antecedentes obstétricos, apenas há a registar um parto eutócico, há 4 anos, sem qualquer patologia da gravidez, do parto ou do puerpério.

Na presente gestação foi seguida desde as 6 semanas nas nossas consultas, apresentando uma evolução normal, até que às 25 semanas recorre ao Serviço de Urgência da CODM por erupção eritemato-vesiculosa, pruriginosa.

A observação clínica revelou (*Figs. 1, 2 e 3*) erupção polimórfica, constituída por placas eritemato-congestivas, arredondadas e ovaladas, com vários centímetros de diâmetro, de limites nítidos, isoladas ou mais frequentemente confluentes, predominando no abdómen e regiões

proximais dos membros inferiores, sobre as quais existiam vesículas de conteúdo seroso, intensamente pruriginosas.

Perante este quadro foi solicitada a colaboração do Serviço de Dermatologia dos HUC, onde é evocado o diagnóstico de Herpes Gestacional (H.G.) e efectuadas biópsias cutâneas para estudo histológico convencional de um elemento vesiculoso e para imunofluorescência directa da pele sã peri-lesional.

Histologicamente (*Figs. 4 e 5*) foi evidenciada a existência de vesículas dermo-epidérmicas revestidas por epiderme com necrose focal dos queratinócitos basais, cujo conteúdo era constituído por fibrina coagulada no seio da qual se observavam eosinófilos.

A derme subjacente era sede de marcado edema e de infiltrado inflamatório intersticial e pericapilar de mononucleares e de eosinófilos.

A imunofluorescência directa mostrou deposição de C3 na junção dermo-epidérmica (*Fig. 6*).

Foi de imediato instituída terapêutica com 24 mg de metilprednisolona, com redução progressiva da dose até aos 8 mg, terapêutica mantida até às 38 semanas e suficiente para manter quiescentes as lesões dermatológicas.

O parto ocorreu às 39 semanas, tendo sido um parto eutócico. O R.N. era do sexo feminino, pesava 3390 g e apresentava um APGAR de 9/10.

Verificou-se recrudescência das lesões dermatológicas às 24 horas do pós-parto, tendo retomado a ingestão de metilprednisolona (16 mg), dose com a qual obteve remissão total da sintomatologia ao fim de 2 semanas.

O RN não apresentava qualquer lesão morfológica ou manifestação dérmica de H.G.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

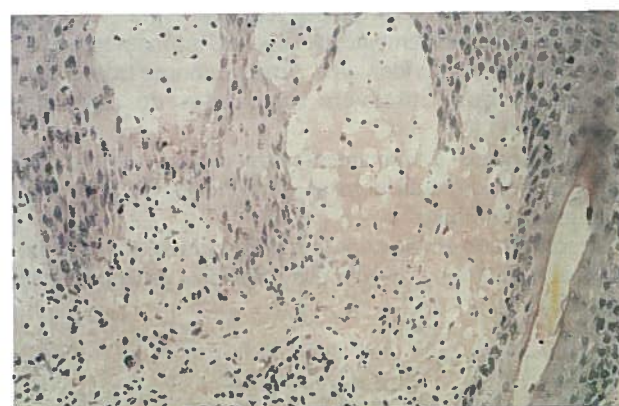


Fig. 5

REVISÃO DE CONCEITOS

O H.G. é uma doença bolhosa de natureza auto-imune, na qual as hormonas da gravidez parecem desempenhar um papel etiopatogénico importante^{3,4}.

É uma dermatose específica da gravidez e do pós-parto, caracterizada por intenso prurido precedendo em regra o aparecimento de placas eritemato-papulosas de extensão variável, de contornos bem definidos, irregulares ou circinados, sobre as quais surgem vesículo-bolhas, podendo assim similar as lesões da dermatite herpetiforme. Noutros casos, como os evidenciados nas *figs. 7 e 8*, as bolhas constituem os elementos predominantes surgindo por vezes inicialmen-

te sem lesão eritemato-papulosa, tal como é observado no penfigóide bolhoso. Nalgumas situações os dois aspectos clínicos (vesículas e bolhas) parecem coexistir⁴.

O diagnóstico desta afecção assenta no estudo conjunto da clínica, histologia e imunofluorescência das lesões elementares.

Em regra as manifestações clínicas surgem no 2º trimestre da gravidez, mas podem ocorrer em qualquer idade gestacional (I.G.) e inclusivamente na 1ª semana do pós-parto.

A erupção inicia-se tipicamente na região peri-umbilical, estendendo-se progressivamente para as zonas proximais dos membros superiores e inferiores.

Poderá haver posteriormente generalização ao tronco, nádegas, membros e regiões genitais. Raramente se verifica envolvimento das mucosas e o estado geral não é em regra afectado⁵.

Com frequência e como se verifica neste caso, há exacerbação dos sintomas cutâneos no pós-parto imediato⁶.

A regressão completa das lesões constitui contudo a regra, geralmente dentro de 2 semanas. Raramente, poderão persistir por vários anos (até 8)⁴.

O H.G. surge em regra na primeira gravidez, podendo como no nosso caso surgir em gravidezes posteriores⁷.

Habitualmente a erupção recorre nas gravidezes seguintes, em regra mais precocemente e com sintomatologia mais aparatosa.

Nalguns casos há recidiva catamenial e/ou após a ingestão de certos contraceptivos orais. A ingestão isolada de estrogénios não provoca contudo erupção, sendo essencial a presença de progesterona para a eclosão dos elementos cutâneos⁵.

O H.G. pode também aparecer associado a mola hidatiforme e a coriocarcinoma⁴.

As alterações histológicas variam com o tipo das lesões elementares.

As placas eritemato-edematosas mostram essencialmente infiltrado inflamatório perivascular de células mononucleares e eosinófilos, acompanhado de edema da derme papilar. A epiderme pode ser sede de espongiose e de necrose focal dos queratinócitos basais, que poderão assumir o aspecto de corpos colóides. Nas lesões vesiculo-bolhosas a progressão e confluência da necrose das células basais leva à formação de descolamentos subepidérmicos (Figs. 9).

O conteúdo da bolha e a derme vizinha mostram um número variável de eosinófilos que podem mostrar cario-clasia⁸.

Estas lesões histológicas são características mas não são diagnósticas.

A imunofluorescência directa da pele peri-lesional, evidencia virtualmente em 100% dos casos e como é documentado na nossa observação, depósitos granulosos de C3 na junção dermo-epidérmica (J.D.E.)⁶.

Em cerca de 1/3 dos casos, poderá observar-se deposição de Ig G com idêntica topografia.

Esta deposição de imuno-reagentes traduz a presença de títulos elevados de um anticorpo do tipo Ig G (Ig G1) anti-J.D.E., designado Factor Herpes Gestacional (F.H.G.) que poderá ser demonstrado no soro das doentes por I.F.I.^{6,9}.

O F.H.G. fixa avidamente a fracção C3 do Complemento, o que explica o padrão classicamente observado à I.F.D., desencadeando-se uma reacção inflamatória local, testemunhada pelo infiltrado de polinucleares eosinófilos, presumivelmente responsável pela formação dos elementos vesico-bolhosos⁹.

A etiologia e fisiopatologia desta afecção não se encontram ainda estabelecidas, porém estará implicada uma base imunológica dada a presença de C3 ao longo da G.D.E. da pele peri-lesional.

Os estudos imunogenéticos evidenciam uma forte predisposição genética para o desenvolvimento desta entidade; 61 a 85% das pacientes com H.G. apresentam o

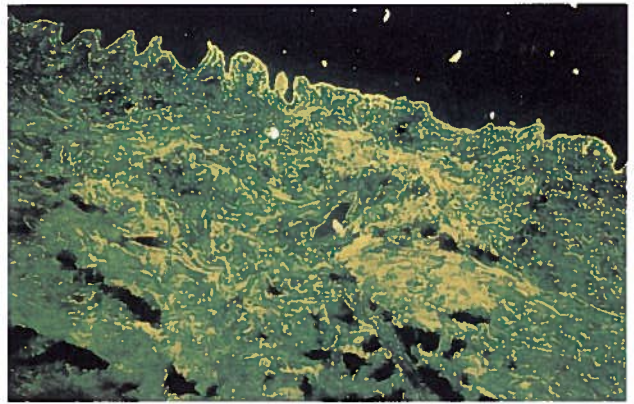


Fig. 6



Fig. 7



Fig. 8



Fig. 9

HLA-DR3 e em 43 a 45% a combinação HLA-DR3-4 e DR2 encontra-se presente^{10,11}.

Dos vários estudos efectuados há a realçar:

Ortone demonstrou a presença de auto-anticorpos fixadores do Complemento unidos à zona da membrana basal do âmnio e córion, mas não do sinciotrofoblasto¹².

Demonstrou também que o F.H.G. podia atravessar a barreira placentar. Tal facto poderia explicar parcialmente o aumento da morbi-mortalidade fetal nesta entidade clínica.

Wolman sugeriu que a reacção da F.H.G. na J.D.E. poderia ser induzida por antigénios placentários e que estes anticorpos também pudessem fixar-se aos tecidos fetais e assim comprometer o prognóstico fetal e causar lesão no R.N.¹³.

Imaizumi, num estudo efectuado em doentes portadores de doenças bolhosas, doseou a Interleucina¹ no conteúdo das bolhas, através de técnica de rádio-imunensaio e demonstrou a presença de altas concentrações em pacientes com bolhas auto-ímmunes, nomeadamente em doentes com H.G.¹⁴.

Marfella doseou a Neopterin e Quinurenina urinários em doentes com H. G. para detectar sinais da indução monócito/macrófago pelo GamaIFN¹⁵. Estes doseamentos foram efectuados na primeira urina da manhã e verificou-se um aumento na Neopterin e Quinurenina no H.G., o que traduz uma activação dos macrófagos e monócitos pelo Gama IFN.

Shornick elaborou um estudo que relacionava a coexistência de H.G. com outras doenças auto-ímmunes, não tendo contudo encontrado qualquer relação entre elas¹⁶.

Basex e col. relacionaram o aparecimento de H.G. com os níveis séricos de Prolactina: a evolução e agravamento do H.G. ocorreu paralelamente ao aumento da prolactinémia, verificando-se a ausência de surtos com a suspensão do aleitamento. Estes autores verificaram também que a manutenção do aleitamento tornava mais difícil o controlo da doença⁴.

A Ritodrine (40mg/dia), um agonista β_2 foi recentemente proposto no tratamento do H.G.¹⁷.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O H.G. deve ser distinguido da dermatite herpetiforme, que é uma dermatose bolhosa auto-ímmune com características clínicas e histológicas vizinhas, mas sem qualquer relação etiopatogénica com a gravidez, possuindo um padrão característico à IFD da pele peri-lesional e denunciando marcada sensibilidade à sulfonoterapia⁴.

Nas formas em que predominam os elementos bolhosos o diagnóstico diferencial deve fazer-se com o penfigóide bolhoso, podendo tal distinção ser virtualmente impossível, bem como com a dermatose IgA linear, as toxidermias bolhosas e, nas formas menos aparatosas deverão considerar-se no diagnóstico diferencial as dermatoses pruriginosas da gravidez⁴.

TRATAMENTO

O tratamento do H.G. depende da extensão e intensidade da erupção.

Nos casos paucilesionais e de menor intensidade, os corticóides tópicos e anti-histamínicos por via geral são frequentemente suficientes.

Nos casos graves impõe-se a corticoterapia geral (20 a 120mg de prednisolona per os) com redução progressiva da dose, podendo inclusivamente haver necessidade de recorrer à plasmáfereze⁴.

Ocasionalmente poderá haver necessidade de administrar a corticoterapia isoladamente ou em associação com a Azatioprina no controlo de possíveis recidivas pós-parto¹⁸.

A administração de Piridoxina (300 a 600mg/dia)¹¹ poderá ser eficaz. Esta acção seria mediada pela redução da prolactinémia.

Com finalidade idêntica tem sido utilizada a Bromocriptina⁴.

A utilização do Metotrexato tem sido indicada nos casos de H.G. associado a coriocarcinoma¹¹ e a Sulfona foi utilizada numa observação de H.G. surgido após excisão de mola hidatiforme¹¹.

Esta droga pode contudo ser causa de doença hemolítica no R.N. estando contra-indicada nas formas de H.G. associadas a gravidez¹⁹.

PROGNÓSTICO FETAL

A morbi-mortalidade fetal parece estar aumentada nas gravidezes com H.G.^{20,5}.

Lauley, num trabalho apresentado em 1978 reportando-se a 41 casos de H.G. obteve os seguintes resultados:

- 9 partos prematuros
- 3 nados-mortos
- 1 aborto espontâneo de 4 meses
- 36 R.N. vivos: 4 nasceram com lesões cutâneas semelhantes a H.G.

Este autor revela com este estudo uma incidência considerável de morbidade e mortalidade fetal no H.G.:

1. A frequência de mortes in utero (3 nados-mortos e 1 abortamento tardio 7,7%) encontra-se aumentada (1,3% na população geral)
2. A incidência de partos prematuros (8 em 35 casos 23%) encontra-se particularmente aumentada (5 a 10% na população geral)
3. Quatro crianças nasceram com lesões cutâneas compatíveis com H.G.

Diversas anomalias fetais foram assinaladas por Kolodny em 1969⁵, tais como microftalmia bilateral com fenda palatina, anencefalia, espinha bífida com hidrocefalia.

Contudo o papel do H.G. no determinismo destas malformações é incerto.

Estudos mais recentes²¹ não confirmaram este panorama, indicando apenas um discreto aumento do risco de baixo peso à nascença.

CONCLUSÃO

Apesar do H.G. se associar normalmente a aumento da prematuridade e R.N. de baixo peso, neste caso tal não se verificou.

Verificou-se exacerbação das lesões no pós-parto imediato, como ocorre em grande percentagem dos casos descritos.

A terapêutica com corticóides foi, por si só, suficiente para controlar as lesões.

O R.N. nasceu sem lesões morfológicas aparentes e sem manifestações cutâneas, como aliás se verifica na grande maioria dos casos descritos.

BIBLIOGRAFIA

1. STONE OJ: Herpes Gestationis Bullae. *MedHypotheses* 1990; 33 (1): 11-4
2. VANCEY KB: Herpes Gestationis. *Dermat Clin* 1990; 8 (4): 727-35
3. LACEY H, CHANDIOK S, WOOLLEY P: Preventing neonatal herpes. *Genitourin Med* 1991; 67 (4): 356
4. AGUIAR MM, MORENO A, BATISTA P: Herpes Gravidico (revisão de 19 casos). *Soc Port Derm Ven* 1983; XLI (nº1): 47-58
5. KROMMENACKER EE, EBERST B: *Enciclopédie Obstétrique* 5038 A¹⁰
6. VAILLANT L, ROGER D, ESTEVE E: Management of pruritis in pregnancy. *Ann Dermatol Venereol* 1991; 118 (9): 655-631
7. BAXI LV, KOVILAM OP, COLLINS MH, WALTER RR: Recurrent herpes gestationis with post partum flare: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (3): 778-80
8. DIAZ LA, RATRIE H 3d, SAUNDERS WS, FUTAMURA S, SQUIQUERA HL, ANHALT GJ, GINDICE GG: Isolation of a human epidermal CDNA corresponding to the 180 KD autoantigen recognized by bullions pemphigoid and HG sera. *J Clin Invest* 1990; 86 (4): 1088-94
9. CLAUDY AL: La Pemphigoide Gestationis: Un modèle unique d auto-immunité spécifique d organe. *Dermat Venereol* 1992; 323-327
10. MORRISON LH, ANHALT GJ: Herpes Gestationis, *J Autoimmun* 1991; 4 (1): 37-45
11. GOMEZ ML, SALVO M, CABRERA N H G: Aspectos perinatólogicos. *Med Aut ILA* 1992; XX: 3-7
12. ORTONE JP: The dermo-epidermal junction and its acquired and hereditary pathology. A few recent advances. *Patho Biol Paris* 1992; 40 (2): 121-2
13. WOLMAN I: Pemphigus Gestationis. *A JOG* 1991; 165 (3): 743-744
14. IMAIZUNI T, NOMURA K, HASHIMOTO I, SAWADA Y: Interleukin-1 levels in bliste fluids of some diseases with blister formation. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8 (4): 179-83
15. MARFELLA A, SATRIANA RA, POLESE C, PERNA M, PISANI M: Urinary Neopterin and Kynurenine in Herpes Gestationis. *Dermatologica* 1991; 183 (1): 56
16. SHORNICK E, BLACK MM: Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26 (1): 63-8
17. COSTA C: *Dermatológica* 1986; 173: 102-103
18. YOUNGER G: Azathioprine in dermatology. *J Am Acad Dermat* 1991; 25: 284-85
19. HOLMES RC, BLACK MM: *Journal Dermat* 1989; 110: 67-72
20. SHORNICK E, BLACK MM: Secondary autoimmune diseases in herpes gestationis. *JAm Acad Dermatol* 1992; 26 (4): 263-6
21. SHORMOLK et al. Herpes Gestationis: clinical and histologic features as 28 cases. *JAAD* 1983; 8: 214-224

