

Casos Clínicos

Gestación gemelar en paciente con epidermolisis bullosa distrófica recesiva severa. Revisión de la bibliografía en base a un caso clínico.

Twin pregnancy in woman affected by severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. A case report and a literature review.

Jordi Boned López, Alberto Armijo Sánchez, Bárbara Ramírez Muñoz, Isabel María Aguilar Gálvez, Jose Antonio García Mejido, Laura Castro Portillo.

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Correspondencia: Jordi Boned López.
E-mail: jbonedlopez@gmail.com.

RESUMEN

La epidermolisis bullosa distrófica es un grupo de trastornos hereditarios de muy baja prevalencia que se caracterizan por una extrema fragilidad cutánea como consecuencia de una alteración de la cohesión de la unión epidermodérmica. Sin embargo, las manifestaciones clínicas van más allá de las lesiones cutáneas, habiéndose descrito afectación de la mayoría de aparatos y sistemas y siendo frecuente también cierto grado de desnutrición y anemia de origen multifactorial. Presentamos el caso de una paciente de 34 años, secundigesta, con epidermolisis bullosa distrófica recesiva severa, gestante gemelar bicorial y biamniótica, que seguimos durante todo el embarazo y su finalización. La baja prevalencia de la enfermedad hace que el manejo de la gestación suponga un reto para el ginecobstetra. A pesar de que los casos publicados hacen creer que la gestación no modifica el curso natural de la enfermedad, lo cierto es que se recomienda que el embarazo sea seguido por un equipo multidisciplinar. Existen publicados casos en los que se finaliza la gestación por vía vaginal, sin embargo, no existe evidencia suficiente para considerar ésta como la vía de elección.

PALABRAS CLAVE: : Epidermolisis Bullosa, Embarazo, Trastornos cutáneos, Mujer, Complicaciones del embarazo, Dermopatía y gestación.

ABSTRACT

Dystrophic epidermolysis bullosa is a group of hereditary disorders that has very low prevalence. It is characterized by an extreme cutaneous fragility as a consequence of a cohesion alteration of the epidermis and dermis junction. However, the clinical manifestations also affect other systems and organs, being able to cause malnutrition and anemia. We present the case of a 34-year-old woman affected by severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa, with a bichorial and biamniotic twin pregnancy, whom we have followed throughout the pregnancy. The low prevalence of this disease makes the management of the pregnancy a challenge for the obstetrician. Although the published cases suggest that gestation does not modify the natural course of the disease, it is recommended that these pregnancies are monitored by a multidisciplinary team. Some published cases describe vaginal delivery. Nevertheless, it is not clear that this should be the first choice.

KEY WORDS: Epidermolysis Bullosa, Pregnancy, Skin disorders, Female, Pregnancy complications, Dermopathy and pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La epidermolisis bullosa distrófica (EBD) es un grupo de trastornos hereditarios de muy baja prevalencia (11'07 : 1.000.000)¹ que se caracterizan por una extrema fragilidad cutánea a consecuencia de una alteración en la síntesis de las diferentes proteínas que estabilizan la unión epidermodérmica². Esta falta de cohesión entre ambas capas cutáneas explica la aparición, en los pacientes afectados, de lesiones ampollas ante traumatismos mínimos que siguen una evolución natural hacia la úlcera y la cicatrización². Este proceso de ulceración y cicatrización constante implica un elevado requerimiento proteínico que puede conllevar un grado variable de desnutrición y anemia³. Además, es común la formación de sindactilias y pérdidas de falanges², así como el desarrollo de carcinomas espinocelulares agresivos, con capacidad metastásica a órganos nobles, frecuente causa de muerte entre la cuarta y quinta década de vida².

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 34 años, secundigesta, con EBD recesiva severa, derivada a consulta de obstetricia de alto riesgo por nueva gestación gemelar bicorial y biamniótica. La evolución natural de su enfermedad ha conllevado la presencia de sindactilias y pérdidas de falanges, estenosis esofágicas, anemia crónica y cierto grado de desnutrición. Como antecedente obstétrico destaca una gestación previa, espontánea, que se finalizó mediante cesárea electiva a las 38 semanas dada la contraindicación de la vía vaginal. Nació varón vivo de 3175 gramos, portador sano de la enfermedad.

La gestación actual se ha llevado a cabo mediante fecundación in vitro con transferencia de dos embriones sin precisar estudio genético preimplantacional. El cribado combinado para cromosopatías del primer trimestre fue considerado de bajo riesgo para ambos fetos y la ecografía morfológica realizada a las 20 semanas de gestación también fue informada como normal. Las biometrías se mantuvieron concordantes al tiempo de

amenorrea siguiendo una curva de crecimiento normal durante toda la gestación.

Dado el alto riesgo de la paciente se llevó a cabo un estrecho control del estado nutricional manteniendo los niveles de albúmina sérica por encima de 3 g /dl durante todo el embarazo y consiguiendo una ganancia ponderal de 8'7 Kg al final de la gestación. Se vigilaron también de forma estricta los niveles de hemoglobina alcanzando los 9'7 g/dl a las 30+2 semanas de embarazo, requiriendo feroterapia intravenosa al no tolerar el tratamiento por vía oral. Los niveles de glucemia, los controles de tensión arterial y el resto de parámetros valorados en las habituales analíticas trimestrales se mantuvieron con valores dentro de la normalidad.

Las exploraciones llevadas a cabo durante el seguimiento del embarazo se realizaron con especial cuidado evitando generar cualquier tipo de lesión cutánea siguiendo las recomendaciones aportadas por la asociación *Debra*[®]. Para ello, se administró abundante gel sobre el abdomen materno para las diferentes ecografías y se utilizaron manguitos acolchados especiales para la toma de la tensión arterial. Se tuvo especial cuidado también con la extracción de muestras de sangre para los diferentes análisis realizados, evitando movimientos de fricción durante la desinfección de la zona y el uso de cualquier material adhesivo.

Se consensuó con la paciente finalizar el embarazo mediante cesárea a las 37 semanas de gestación ya que ambos fetos se presentaban en podálica. Se realizó interconsulta con los servicios de anestesia y otorrinolaringología dado el manejo específico de la paciente y su elevado riesgo quirúrgico. Durante la intervención se evitó el uso de cualquier material adhesivo y se monitorizó la saturación de oxígeno mediante un pulsioxímetro situado en el lóbulo de la oreja. Además, se monitorizó la presión arterial de forma intermitente llevando a cabo el mínimo número de mediciones posibles y colocando un film transparente protector bajo el manguito de presión. Se preparó el campo quirúrgico sin zonas de apósito,

retirando asimismo la zona adhesiva del electrobisturí fijándose éste con venda y abundante gel transmisor. Se realizó, por lo tanto, cesárea segmentaria transversa con incisión de Pfannenstiel utilizando el bisturí frío para la apertura de la pared abdominal y realizando hemostasia con ligaduras, evitando en todo momento el uso de la electrocoagulación. Se decidió cerrar la piel mediante sutura intradérmica con *Vycril rapide*® del 3/0. El resto de la cirugía se llevó a cabo mediante la técnica habitual naciendo dos varones sanos, ambos portadores asintomáticos de la enfermedad.

Durante el postoperatorio se realizaron curas tópicas periódicas y cuidadosas utilizándose apósitos atraumáticos no adhesivos de poliamida y silicona. La herida quirúrgica cicatrizó correctamente presentando algunas laceraciones que se originaron a raíz de la distensión cutánea durante la extracción fetal. No presentó signos de infección local, dándose de alta a las 72 horas y siendo valorada en consultas sucesivas. La paciente decidió inhibir la lactancia materna al presentar lesiones ampollosas periareolares producidas por la succión neonatal.

DISCUSIÓN

La Epidermolisis Bullosa es un grupo de trastornos hereditarios que presentan una amplia variabilidad fenotípica⁴ debido a que la herencia de cada uno de ellos está ligada a la mutación de diferentes genes que codifican diferentes proteínas de la unión epidermodérmica². El tipo Distrófico está ligado a la mutación del gen COL7A1, que traduce el colágeno VII y que puede seguir patrones de herencia autosómicos dominantes y recesivos, siendo estos últimos los que característicamente presentan clínica más severa⁴. Nuestra paciente presenta EBD con patrón de herencia recesiva, y subtipo severo (antes conocido como subtipo Hallopeau-Siemens⁴). Dada la herencia autosómica recesiva, al no ser el padre portador de ningún alelo mutado, no es necesario realizar diagnóstico preimplantacional según los criterios que aparecen en la guía de práctica clínica de la *Sociedad Española de Fertilidad* (SEF) y la *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* (SEGO) 5.

La expresión clínica de este grupo de enfermedades va más allá de las lesiones cutáneas, habiéndose descrito afectación de la mayoría de aparatos y

sistemas. El aparato gastrointestinal presenta característicamente erosiones diseminadas y persistentes a lo largo de todo su trayecto³ condicionando, además de estenosis esofágicas y lesiones perianales, un déficit de absorción de nutrientes que, junto a los elevados requerimientos proteínicos y calóricos debidos al continuo proceso de cicatrización, acaban provocando un grado variable de desnutrición^{3,6}. Es importante, por lo tanto, llevar a cabo un seguimiento estricto de la ganancia ponderal de la paciente y de su estado nutricional, manejando la evolución de la paciente de forma multidisciplinar junto a endocrinólogos y nutricionistas si es preciso. Además, esta desnutrición junto a otros factores como la pérdida crónica de sangre, hierro y proteínas a través de las heridas abiertas en piel y tracto gastrointestinal acaban produciendo anemia de origen multifactorial en estos pacientes⁷, por lo que el seguimiento analítico debe ser más estricto que en gestaciones de bajo riesgo. Nuestra paciente presentó en la analítica que se realiza de forma rutinaria en el primer trimestre de gestación unos niveles de hemoglobina de 10'5 g/dl, valor que se sitúa por debajo de los 11 g/dl que la SEGO considera como punto de corte para definir una situación de anemia en la gestante⁸. La propia SEGO recomienda el manejo empírico con ferroterapia vía oral a dosis elevadas⁸. Sin embargo, dado el déficit de absorción intestinal que padece nuestra paciente y la intolerancia gástrica que presenta este tratamiento como principal efecto secundario, la ferroterapia oral no resultó efectiva, requiriendo finalmente varias dosis de ferroterapia intravenosa.

Los casos y series de casos publicados demuestran que a menudo se realiza una estrecha vigilancia prenatal de las gestantes con EBD y recomiendan un seguimiento por parte de un equipo multidisciplinar integrado por obstetras, dermatólogos y anestesiólogos^{9,10}. Sin embargo, a pesar de que la evidencia es débil, se considera que la gestación no tiene efecto sobre la enfermedad, no agravando ni agudizando por lo tanto la clínica basal de la paciente⁹. Además, los casos publicados parecen sugerir que las pacientes con EBD no tienen complicaciones prenatales no dermatológicas adicionales en comparación con la población general⁹. Actualmente no existen datos en la bibliografía sobre el papel que puede jugar una

gestación múltiple y su mayor distensión abdominal sobre la evolución de la EBD.

La elección de la vía del parto es un punto conflictivo dada la poca evidencia que existe al respecto. A pesar de que la vía vaginal no está contraindicada, esta posibilidad genera un estrés especial en las pacientes debido a la posible formación de ampollas y cicatrices genitales^{10, 11} que pueden acabar provocando, a posteriori, sinequias vulvares y estenosis del vestíbulo vaginal^{7,10}. Además, un trabajo de parto prolongado y la consiguiente inmovilización puede predisponer a la formación de ampollas y úlceras a nivel lumbar y glúteo, pudiendo así dificultar el manejo anestésico^{9,10}. Sin embargo, la cesárea también implica ciertos riesgos ya que, en caso de necesidad de intubación orotraqueal, el propio traumatismo causado por la intubación puede dar lugar a complicaciones de la vía aérea superior que pongan en peligro la vida de la paciente¹¹.

Revisando la literatura encontramos publicados varios casos y series de casos que ponen en evidencia la disparidad de opiniones a este respecto. A tenor de lo publicado, las pacientes que decidieron finalizar la gestación por vía vaginal¹²⁻¹⁴ presentaron muy buena tolerancia, atreviéndose algún autor a asegurar que debería ser considerada ésta como la vía de elección en este tipo de pacientes¹⁴. Entre los casos publicados en los que se decidió realizar una cesárea para finalizar la gestación tampoco se notifican complicaciones importantes¹⁵. Sin embargo, la mayoría de estos artículos concluyen que la elección de la vía del parto debe ser individualizada y consensuada con la paciente^{14,15}.

Dada la dificultad y el riesgo que presenta la intubación orotraqueal en las pacientes con EBD, la anestesia regional supone la mejor alternativa anestésica tanto para las cesáreas electivas como para las urgentes^{9,10,16}. Durante la intervención, se debe tratar de reducir el traumatismo cutáneo para así evitar complicaciones durante el puerperio. Para ello, es fundamental que todo el personal involucrado esté informado¹⁰. Se debe dejar que la paciente se coloque por sí misma sobre la mesa de operaciones que, siempre que sea posible, debe ser acolchada y lisa para evitar el traumatismo en áreas de presión¹⁶. Es fundamental evitar el uso de material adhesivo¹⁶. Sí está permitido el uso de apósitos atraumáticos de

silicona¹⁶ como *Mepitac*®, *Mepilex Border*® o *Mepilex Lite*®. Para la monitorización de la paciente se deben colocar los electrodos del electrocardiograma con abundante hidrogel o bien eliminando la zona adhesiva del electrodo y fijándolo a la piel con *Mepitac*®. Se pueden utilizar manguitos de presión arterial acolchados o bien colocar un film transparente protector bajo el manguito¹⁰. El pulsioxímetro, en caso de sindactilias o pérdidas de falanges como en el caso de nuestra paciente, se puede colocar sobre el muñón o bien, si la captación no es buena, sobre el lóbulo de la oreja¹⁰. Durante el postoperatorio se deben realizar curas periódicas cuidadosas utilizando los apósitos atraumáticos no adhesivos ya comentados.

La lactancia materna puede resultar complicada debido a la extrema fragilidad cutánea de las pacientes¹⁰. Sin embargo, en la literatura se reportan casos donde la paciente ha conseguido amamantar al recién nacido con éxito durante varios meses¹².

En conclusión, la baja prevalencia de la EBD hace que el manejo de la gestación en pacientes afectas por esta enfermedad suponga un reto para el ginecologista. Aunque parece ser que la gestación no tiene efecto sobre el curso de la enfermedad y que la EBD no aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas durante el embarazo, resulta fundamental realizar un seguimiento multidisciplinar junto a anestesiólogos, dermatólogos y endocrinólogos, así como individualizar y consensuar con la paciente las diferentes decisiones que se tomen a lo largo de la gestación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fine, JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*; 2016;152(11):1231-1238.
2. Bruckner-Tuderman L, McGrath JA, Robinson EC, Uitto J. Progress in Epidermolysis Bullosa Research: Summary of DEBRA International Research Conference 2012. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2121-2126
3. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of

- the National EB Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(2):147–158
4. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Brit J Dermatol.* 2020.
 5. Guía de asistencia práctica SEF-SEGO: Estudios genéticos en la disfunción reproductiva. Diagnóstico genético preimplantatorio. Consejo preconcepcional. 2017. Accesible en www.gapsego.com y www.sefertilidad.net
 6. Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertret L. Vitamin and trace metal levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(6):649–653
 7. Fine JD, Hintner H. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB)*. 1ª ed. Nueva York: Springer-Verlag Wien. 2009;186 – 197.
 8. Guía de asistencia práctica: Anemia y embarazo. 2008. Accesible en www.gapsego.com
 9. Bolt LA, O'Sullivan G, Raiasingham D, Shennan A. A review of the obstetric management of patients with epidermolysis bullosa. *Obstet Med.* 2010;3(3):101–105
 10. Baloch MS, Fitzwilliams B, Mellerio J, Lakasing L, Bewley S, O'Sullivan G. Anaesthetic management of two different modes of delivery in patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17(2):153–158
 11. Mallipeddi R, Pillay E, Bewley S. Pregnancy in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2003; 149 (64): 51.
 12. Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y, et al. The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(1):10–14.
 13. Choi SD, Kho YC, Rhodes LM, Davis GK, Chapman MG, Murrell DF. Outcomes of 11 pregnancies in three patients with recessive forms of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):700–701
 14. Büscher U, Wessel J, Anton-Lamprecht I, Dudenhausen JW. Pregnancy and delivery in a patient with mutilating dystrophic epidermolysis bullosa (Hallopeau-Siemens type) *Obstet Gynecol.* 1997;89(5):817–820.
 15. Boria F, Maseda R, Martín-Cameán M, De la Calle M, de Lucas R. Epidermolisis bullosa distrófica recesiva y embarazo. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;110(1):50-52
 16. Azizkhan RG, Denyer JE, Mellerio JE, González R, Bacigalupo M, Kantor A, et al. Surgical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. *Int J Dermatol.* 2007; 46: 801-808.
-

FIGURAS

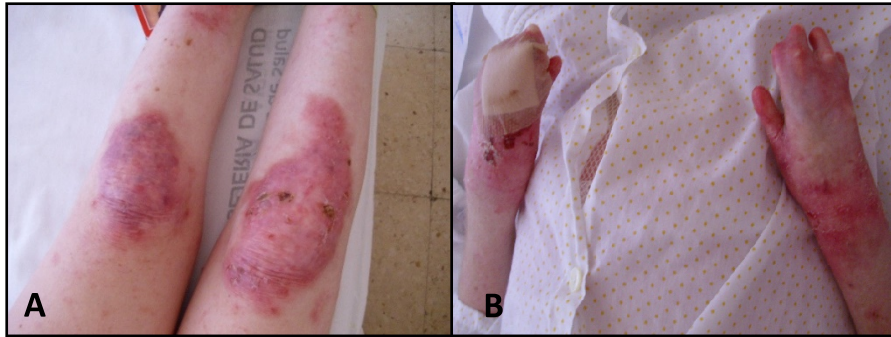


Figura 1A: Lesiones cutáneas extensas, características de la EBD, que afectan sobre todo a zonas de flexo-extensión. **Figura 1B:** Se aprecian sindactilias y pérdida de falanges, característicos del subtipo Recesivo Severo, como consecuencia del continuo proceso de cicatrización de las lesiones cutáneas.

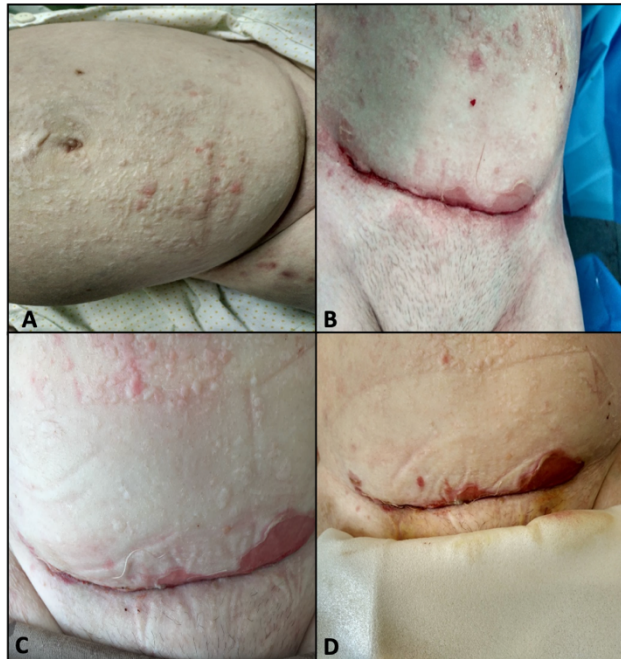


Figura 2A: Abdomen de la paciente al inicio de la cesárea. **Figura 2B:** Herida quirúrgica inmediatamente tras la cesárea. **Figura 2C:** Herida quirúrgica 2 días tras la cesárea. **Figura 2D:** Herida quirúrgica tras 4 días de la cesárea. En las imágenes **B**, **C** y **D** se observan laceraciones producidas por la distensión cutánea durante la extracción fetal.



Figura 3. Apósitos atraumáticos no adhesivos de poliamida y silicona utilizados durante la intervención quirúrgica y las curas posteriores de la herida quirúrgica. *Mepitac*[®], *Mepilex Border*[®] y *Mepilex Lite*[®]