



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Muerte materna por shock hemorrágico en gestante con síndrome de Ehlers-Danlos vascular tipo IV



A. Malvido García^a, M. Pantoja Garrido^{a,*} y Z. Frías Sánchez^b

^a Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 5 de mayo de 2016; aceptado el 27 de julio de 2016

Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Síndrome
Ehlers-Danlos;
Tipo IV;
Enfermedades del
tejido conectivo;
Alteraciones
hemostáticas;
Complicaciones del
embarazo

KEYWORDS

Ehlers-Danlos
syndrome;
Type IV;
Connective tissue
diseases;
Haemostatic
disorders;
Pregnancy
complications

Resumen El síndrome de Ehlers-Danlos se define como un desorden hereditario del tejido conectivo asociado a una mutación en el gen del colágeno, muy poco frecuente en nuestro medio. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, con posterior confirmación mediante estudio genético. Se divide en varios tipos en función de su forma de presentación clínica, con síntomas que pueden variar desde las manifestaciones cutáneas, hasta alteraciones vasculares, digestivas, neurológicas o articulares. El tratamiento es exclusivamente sintomático requiriendo un manejo profiláctico en caso de necesidad de cirugía; y utilizando el asesoramiento genético para el estudio de los familiares de primer grado. Se considera una enfermedad de alto riesgo obstétrico por lo que es necesario un seguimiento exhaustivo de la paciente durante el embarazo, con especial atención a la vía del parto, que deberá ser consensuada por un equipo multidisciplinar dada la morbilidad y mortalidad de dicha patología.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Maternal death due to haemorrhagic shock in pregnant women with vascular type IV Ehlers-Danlos syndrome

Abstract Ehlers-Danlos syndrome is a very rare inherited connective tissue disorder associated with a mutation in the collagen gene. The diagnosis is mainly clinical, with subsequent confirmation by genetic study. It is divided into several types according to their clinical presentation, with symptoms that can range from skin manifestations, to vascular, digestive, neurological or joint disorders. Treatment is only symptomatic, requiring prophylactic management if surgery is needed; and genetic counselling for the study of first-degree relatives. It is considered a high-obstetric-risk disease, so close monitoring of the patient during pregnancy is required, with special attention to the mode of delivery, which must be agreed by a multidisciplinary team given the morbidity and mortality of this disease.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pantoja_manuel@hotmail.com (M. Pantoja Garrido).

Introducción

El síndrome de Ehlers-Danlos deriva de la fusión de los nombres del dermatólogo danés Edward Ehlers y el francés Henri-Alexandre Danlos de principios del siglo xx, aunque la primera descripción clínica del mismo data del año 1892, a cargo del doctor Tschernogobow¹. Agrupa un conjunto de defectos de tejido conectivo de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, expresividad variable e influenciada por el sexo, producidos por mutaciones en el gen que codifica el colágeno². La prevalencia de la patología varía desde 1/5.000-25.000 habitantes hasta los 1/150.000 de formas menos frecuentes como el tipo vascular¹⁻⁴. Su diagnóstico se basa en la clínica, clasificados en varios tipos según los criterios de Villefranche³, y en la confirmación mediante estudio genético, que se puede extender también a los familiares de primer grado del paciente⁵. La sintomatología varía según el tipo de Ehlers-Danlos del que se trate. Así pues, la clínica comprende desde las alteraciones cutáneas de las formas clásicas, alteraciones articulares del tipo hiperlaxitud, hemorrágicas y digestivas de la forma vascular u oculares y escolióticas producidas en el tipo cifoescoliosis. Cabe destacar formas extremadamente raras de presentación como son la artrocalasia o dermatosparaxis⁶, cuya clínica puede relacionarse con otras patologías, haciendo difícil el diagnóstico de Ehlers-Danlos⁷. El tratamiento es sintomático y depende de la gravedad de la clínica y del tipo que padezca el paciente. Entre las opciones terapéuticas encontramos cambios en el estilo de vida, analgesia a diferentes escalas, fisioterapia o cirugía, teniendo en cuenta las importantes complicaciones derivadas de la misma^{2,3}. La gestación en pacientes con Ehlers-Danlos se considera de alto riesgo, por lo que es necesario un seguimiento multidisciplinar, informando a la paciente de las complicaciones hemorrágicas que pueden derivarse de rotura uterina o posibles desgarros del canal de parto^{8,9}.

A continuación presentamos un caso de muerte materna por shock hemorrágico tras parto instrumental, en una gestante no diagnosticada previamente de síndrome de Ehlers-Danlos tipo iv vascular, acontecido en nuestro centro hospitalario.

Caso clínico

Gestante de 28 años de edad que acude a urgencias tóco-ginecológicas por rotura prematura de membranas con 36 semanas y 3 días de gestación. Como antecedentes personales refiere una tiroidectomía total por bocio multinodular que necesitó interconsulta a Hematología por sangrado abundante, descartando alteraciones de la coagulación en ese momento. También se solicita interconsulta al servicio de Angiología y Cirugía Vascular, que no observa ninguna alteración significativa en su informe, llamándole la atención únicamente la piel fina de la paciente, donde se marcan excesivamente los capilares sanguíneos. No presenta enfermedades conocidas y solo tiene un embarazo previo que finalizó en aborto precoz. En la exploración actual, en el registro cardiotocográfico se observa un patrón reactivo, con buena variabilidad y dinámica uterina irregular no percibida por la paciente. El tacto vaginal muestra un cérvix

permeable y posterior a través del que fluye abundante líquido amniótico. Las constantes vitales son normales y la paciente se encuentra afebril. La gestación ha sido seguida por la Unidad de Medicina Materno Fetal del centro ya que la paciente presenta diabetes gestacional controlada con insulina. El seguimiento de la gestación es normal, excepto por un episodio de metrorragia del primer trimestre controlado en urgencias. Finalmente, se decide inducir el parto en la semana 38 por diabetes gestacional. Previo a esto y, debido al antecedente quirúrgico, se realiza una interconsulta con el servicio de Hematología, el cual da, como única indicación, reservar dos concentrados de hematíes el día del ingreso. El parto evoluciona dentro de la normalidad, con anestesia epidural sin incidencias. A las 16 h del ingreso se avisa al tocólogo de guardia por disminución súbita del nivel de consciencia de la paciente. En ese momento presenta una dilatación cervical completa con feto en cefálica, cuarto plano de Hodge y bradicardia fetal mantenida que se evidencia claramente en el registro cardiotocográfico externo. La paciente entra en un estado de hipotensión mantenida que no remonta pese a expansores de volemia. Se aplica ventosa obstétrica para abreviar expulsivo dadas las circunstancias, naciendo un varón vivo de 2,600 g de peso, con un test de Apgar 1/3/4 y un pH de arteria umbilical de 6.8, por lo que se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal con sospecha diagnóstica de asfixia perinatal. Al revisar el canal del parto no se observa sangrado abundante, aun así no se consigue la visualización correcta de cérvix y fondo vaginal. En el momento del sondaje vesical, se objetiva la salida de la sonda por la cara anterior de la vagina, por lo que se decide laparotomía urgente ante la sospecha de rotura uterina y vesical. Ya en quirófano, se evidencia hemoperitoneo masivo con útero y vejiga desinsertados del manguito vaginal, excepto por cara posterior de vagina, y parametrio izquierdo desgarrado con hematoma retroperitoneal. Se realiza una histerectomía total conservando anejos con posterior reconstrucción y sutura de la vagina. Una vez suturada, se avisa a urólogo de guardia que identifica extremo distal de la uretra mediante sonda. Realiza una anastomosis de dicho extremo con la vejiga, comprobando su integridad posterior con lavados con suero y colocando sonda de silicona de forma permanente. Posteriormente, se realiza apertura de retroperitoneo para valorar desgarro parametrial izquierdo, encontrando punto sangrante sobre vena iliaca izquierda que se coarta con hemoclips. Se visualiza otro desgarro a nivel de la bifurcación de las arterias ilíacas externa e interna izquierdas, que se sutura con puntos de prolene 4-0, dejando parches hemostáticos en el lecho de la misma. Se concluye la cirugía cerrando por capas la pared abdominal y dejando un drenaje de Blake aspirativo. Durante la intervención, la paciente requiere administración intravenosa de ocho concentrados de hematíes, ocho unidades de plasma, dos pool de plaquetas, 3 g de fibrinógeno y 1.800 UI de complejo protrombínico, tras lo cual la hemoglobina se encuentra en 4,2 g/dl. Al finalizar la intervención, la paciente se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos. En este momento continúa con un cuadro de hipotensión a pesar del tratamiento con aminas a altas dosis, sin conseguir mejoría analítica e instaurándose un cuadro de coagulopatía. Posteriormente, debido al sangrado masivo, entra

en taquicardia ventricular, disociación electromecánica y finalmente asistolia que no responde a reanimación cardiopulmonar, falleciendo como consecuencia del shock hemorrágico y parada cardiorrespiratoria. El recién nacido actualmente se encuentra con un excelente estado, sin secuelas neurológicas y con un desarrollo madurativo normal. La autopsia de la paciente revela como causa de la muerte un shock hemorrágico hipovolémico por hemorragia vaginal masiva e infarto agudo de miocardio, con hemorragia esplénica, vesical y mesentérica difusa acompañante. Ante la sospecha de conectivopatía se solicita estudio molecular del tejido en el que se observa que la paciente es portadora heterocigota de la variante c.755G > A (p.Gly252Asp) en el gen COL3A1, diagnosticándose, por lo tanto, una mutación patogénica asociada a síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV vascular. Como última recomendación, se ofrece a los familiares de primer grado la posibilidad de realizarse el estudio genético y valorar si la mutación es heredada o de novo, con asesoramiento en función de los resultados.

Discusión

El síndrome de Ehlers-Danlos es consecuencia de las mutaciones heterocigotas de los genes que codifican las cadenas de colágeno. El síndrome de Ehlers-Danlos tipo I y II de Villefranche se debe a alteraciones en dos de las tres cadenas del colágeno tipo V (COL5A1 y COL5A2), mientras que otros tipos menos frecuentes están relacionados con mutaciones en dos de las cadenas de colágeno tipo I (COL1A1 y COL1A2), la tenascina X, el colágeno IV o en secuencias proteína/enzima de alguna de las cadenas². El tipo IV o vascular, que padecía nuestra paciente, se produce como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica el colágeno tipo III (COL3A1) localizado en el brazo largo del cromosoma 2. La mayoría de los casos están relacionados con la sustitución del aminoácido glicina en la región helicoidal triple del gen^{2,3,9}. En el 50% de los síndromes de Ehlers-Danlos vasculares, estas mutaciones son heredadas, y otro 50% pueden desarrollarse de novo, siendo el periodo entre los 20 y 40 años de edad el más frecuente para la aparición de manifestaciones clínicas⁹, como en nuestro caso. Esta patología no tiene unos factores de riesgo claros, aunque sabemos que es más frecuente en la raza negra en el tipo hipermotilidad, no habiendo diferencias raciales en el tipo vascular³. Otros factores de riesgo relacionados son el sexo femenino y la edad, asociándose con más frecuencia a personas jóvenes^{2,3}. Cabe destacar que la edad media de muerte por esta patología en el tipo IV, está en los 50 años aproximadamente³. Como hemos descrito anteriormente el diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos es clínico, siendo confirmado por estudio genético. En el tipo IV, las manifestaciones son principalmente vasculares y digestivas, destacando la acrogeria (rasgos faciales característicos con rostro envejecido, pómulos hundidos y ojos saltones con telangiectasia palpebral), piel muy fina que deja ver los vasos superficiales, hematomas, equimosis, rotura o disecciones arteriales, prolapso de válvula mitral, tendencia a la perforación sigmoidea espontánea y a la hemorragia de origen digestivo y obstétrico^{3,9}. Nuestra paciente tiene como único antecedente de interés, un

episodio de sangrado abundante durante una intervención previa, que fue estudiado por parte de Hematología, descartando cualquier trastorno de la coagulación en ese momento. Al ser un episodio aislado, no se valora la posibilidad de que se trate de una enfermedad conectiva o hereditaria, aunque el servicio de Angiología destaca la delgadez cutánea que permite ver los capilares sanguíneos, no solicita ninguna prueba ni estudio complementario adicional. El diagnóstico diferencial de esta patología debe incluir otros cuadros con sintomatología hemorrágica como el síndrome de Marfan o el de Loeys-Dietz, trastornos de la coagulación o el síndrome de Silverman en la infancia^{3,4,10}. El síndrome de Ehlers-Danlos vascular también puede producir sintomatología durante la gestación, siendo considerada esta de alto riesgo obstétrico. Las complicaciones más frecuentes están relacionadas con la hemorragia, como consecuencia de desgarros importantes por episiotomía y partos vía vaginal, o por rotura uterina; por otro lado, cuadros como el prolapso de órganos pélvicos, la rotura prematura de membranas o el parto prematuro por incompetencia cervical, aunque son menos frecuentes, también están relacionados con este síndrome^{2,3,8,9,11,12}. Nuestra paciente fue seguida en la Unidad de Medicina Materno Fetal por diabetes gestacional, ingresando finalmente por rotura prematura de membranas en la semana 36. El tratamiento se basa en las medidas profilácticas, el consejo genético y el manejo de las manifestaciones clínicas que puedan surgir^{3,9}. Como manejo profiláctico de este tipo de gestaciones, se recomienda evitar parto vaginal por la importante asociación a desgarros relacionados con la dilatación, expulsivo y episiotomía, optando por la cesárea electiva bajo anestesia general; se deben realizar pruebas cruzadas, reservar concentrados de hemáties en previsión de posibles complicaciones hemorrágicas y evitar, en la medida de lo posible, procedimientos de bloqueo neuroaxial^{3,9,13}. Todas estas medidas se basan en un diagnóstico previo del síndrome, que en nuestro caso no se pudieron realizar por el desconocimiento del mismo. Se habían reservado dos concentrados de hemáties, como recomendación por parte de hematología ante el episodio de sangrado durante la tiroidectomía previa. La incidencia total de Ehlers-Danlos en pacientes embarazadas es de 1/15.000 gestaciones, de las cuales solo un 10% presentarán el tipo IV vascular¹. La principal causa de muerte en estos casos está relacionada con el shock hemorrágico, y posibles consecuencias del mismo como coagulopatía o infarto agudo de miocardio¹⁴, que se puede producir tras desgarros vaginales importantes o rotura uterina, en el 12-25% de los casos^{3,15}. Nuestra paciente sufre un episodio súbito de shock hipovolémico y bradicardia fetal cuando este se encontraba en cuarto plano de Hodge, por lo que suponemos que al pasar el feto a través del canal del parto produjo un desgarro cervicovaginal que se extendió hacia la vejiga, desgarró el parametrio y desinsertó el útero de la vagina, produciendo el hemoperitoneo masivo descrito anteriormente. Aunque la paciente se interviene con éxito y se activa el protocolo de transfusión por hemorragia masiva, cuando llega a la Unidad de Cuidados Intensivos sufre una parada cardiorrespiratoria falleciendo, pese a la reanimación realizada por el equipo de intensivistas. Por último, destacar la importancia del estudio genético de los pacientes con sospecha de Ehlers-Danlos y de los familiares de primer grado de los mismos, ya que permitirá la planificación y asesoramiento

para futuras gestaciones, además del manejo de las posibles complicaciones de la enfermedad^{3,5}. Los pacientes afectados tendrán un 50% de posibilidades de transmitirlo a sus descendientes, teniendo en cuenta que hay otro 50% de pacientes con la enfermedad donde la mutación no ha sido heredada y se produce de novo³. Dentro del asesoramiento genético se debe plantear a la pareja la posibilidad de realización de amniocentesis o biopsia corial en futuras gestaciones para estudiar la presencia de la mutación en el feto³. Otra opción en caso de que el portador de la mutación sea el padre es la inseminación artificial con semen de donante. Si, por otro lado, la portadora es la madre, se debe aconsejar la adopción si el deseo genésico no se ha cumplido, dado el alto riesgo obstétrico que conlleva³. En nuestro caso, dicho estudio genético posmortem confirmó la sospecha clínica de síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular.

Conclusiones

El síndrome de Ehlers-Danlos es una patología muy poco frecuente en nuestro medio y con una incidencia baja entre las gestantes. Se divide en varios tipos, siendo el tipo IV uno de los más letales debido a las complicaciones digestivas y hemorrágicas que puede producir. El diagnóstico es clínico, confirmándose mediante estudio genético de las mutaciones producidas en los genes que codifican el colágeno. El tratamiento es sintomático, teniendo importancia capital el manejo profiláctico de la patología, sobre todo en pacientes sometidos a cirugía. Desde el punto de vista obstétrico, se considera una patología de alto riesgo, que puede producir importantes complicaciones hemorrágicas a la gestante durante el parto y puerperio inmediato, como los desgarros vaginales, cervicales o la rotura uterina. El asesoramiento genético es crucial para valorar el riesgo-beneficio de futuras gestaciones, y proponer diferentes alternativas a la pareja portadora, en caso de deseo genésico incumplido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dutta I, Wilson H, Oteri O. Pregnancy and delivery in Ehlers-Danlos syndrome (hypermobility type): review of the literature. *Obstet Gynecol Int.* 2011;2011:306413.
2. Castori M. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:751768.
3. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:32.
4. Côme Ferré F, Frank M, Gogly B, Golmard L, Naveau A, Chérifi H, et al. Oral phenotype and scoring of vascular Ehlers-Danlos syndrome: a case-control study. *BMJ Open.* 2012;2.
5. Booth Ellis RJ, Salehin M, Zhou R, Somauroo M. Unusual association of diseases/symptoms. Type IV Ehlers-Danlos syndrome presenting as recurrent, bilateral carotid dissections. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012: bcr2012007435.
6. Beighton P, de Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998;77:31-7.
7. Beighton P. Lethal complications of the Ehlers-Danlos syndrome. *Brit. Med. J.* 1968;3:656-9.
8. Egging DF, Vlijmen-Willems I, Choi J, Peeters AC, van Rens D, Veit G, et al. Analysis of obstetric complications and uterine connective tissue in tenascin-X-deficient humans and mice. *Cell Tissue Res.* 2008;332:523-32.
9. Than Naing B, Watanabe A, Tanigaki S, Ono M, Iwashita M, Shimada T. Presymptomatic genetic analysis during pregnancy for vascular type Ehlers-Danlos syndrome. *Int Med Case Rep J.* 2014;7:99-102.
10. Harris IS. Management of pregnancy in patients with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;53:305-11.
11. Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss JF. Go to: connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta.* 2009;30:207-15.
12. Mizutamari E, Honda T, Ohba T, Katabuchi H. Spontaneous rupture of an unscarred gravid uterus in a primigravid woman at 32 weeks of gestation. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:209585.
13. Wiesmann T, Castori M, Malfait F, Wulf H. Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:109.
14. Janion-Sadowska A, Sadowski M, Kurzawski J, Zandecki L, Janion M. Pregnancy after acute coronary syndrome: a proposal for patients' management and a literature review. *Biomed Res Int.* 2013;2013:957027.
15. Habib K, Ashraf Memon M, Reid DA, Fairbrother BJ. Case report spontaneous common iliac arteries rupture in Ehlers-Danlos syndrome type IV: report of two cases and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl.* 2001;83:96-104.