



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Prevención de la hemorragia posparto en una gestante afectada de síndrome de Hermansky-Pudlack

Sandra V. Tudela^{a,*}, Núria Grané^a, Susanna Vilaseca^a, Núria Estopiñá^a,
Alfredo Hernández Embry^a, Jordi Serrat^b, Pere Roura Poch^c y Assumpta Colomer^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España

^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España

^c Servicio de Epidemiología e Investigación clínica, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España

Recibido el 14 de diciembre de 2011; aceptado el 16 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 17 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Síndrome de
Hermansky-Pudlak;
Disfunción plaquetaria;
Gestación

KEYWORDS

Hermansky-Pudlak
syndrome;
Platelet dysfunction;
Pregnancy

Resumen El síndrome de Hermansky-Pudlak es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza principalmente por albinismo óculo-cutáneo y alteración de la agregación plaquetaria. Se presentan el seguimiento y la finalización de la gestación de una paciente de 30 años afectada de dicho síndrome. Se describen las medidas profilácticas realizadas durante el trabajo de parto con el objetivo de evitar complicaciones hemorrágicas debidas a la disfunción plaquetaria. La finalización de la gestación tuvo lugar a las 38,2 semanas mediante un parto eutócico sin anestesia peridural y con buena evolución materno-fetal.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevention of postpartum hemorrhage in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome

Abstract Hermansky-Pudlak syndrome is a multisystemic disease with autosomal recessive inheritance, mainly characterized by oculo-cutaneous albinism and impaired platelet aggregation. We describe the follow-up and end of pregnancy in a 30-year-old woman with this syndrome, as well as the measures carried out during labor to avoid bleeding complications due to platelet dysfunction. The pregnancy ended at 38.2 weeks through vaginal delivery, without epidural anesthesia and good maternal and fetal outcome.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica recesiva descrita en

1959 por primera vez por F. Hermansky y P. Pudlak^{1,2}. Se caracteriza principalmente por albinismo óculo-cutáneo en diferentes grados de presentación, parcial o completo, nistagmus, disminución de la agudeza visual, alteración de la agregación plaquetaria que conlleva una prolongación del tiempo de sangría y alteración de los depósitos proteicos, pudiendo ocasionar también fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa y afectación renal.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: svtudela@chv.cat (S.V. Tudela).

Puede darse en cualquier población, con una prevalencia de 1/500.000-1.000.000, aunque la incidencia más alta se sitúa en el noroeste de Puerto Rico, con una prevalencia de 1/1.800 y con una gran variedad genotípica.

La disfunción plaquetaria de dicho síndrome puede originar complicaciones hemorrágicas como hemorragias gingivales, epistaxis, hipermenorreas y hemorragia posparto. El manejo y la prevención de esta última son el objetivo de este trabajo.

Descripción del caso

Se trata de una paciente de 30 años, primigesta, que acude por primera vez a la consulta de alto riesgo obstétrico a las 10 semanas de amenorrea con el diagnóstico de SHP. La paciente carece de otros antecedentes patológicos de interés, sin intervenciones quirúrgicas previas, sin hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas. Destaca un fenotipo de albinismo completo. En cuanto a sus antecedentes familiares, tiene una hermana y una tía paterna afectadas por el mismo síndrome.

Durante el control de la gestación en nuestras consultas, solo destaca una diabetes gestacional diagnosticada en el tercer trimestre y controlada con dieta. Control ecográfico con crecimiento fetal correcto y seguimiento analítico dentro de la normalidad, con recuento plaquetario y pruebas de coagulación normales durante toda la gestación.

La paciente aporta un informe del estudio del funcionamiento plaquetario realizado en un hospital de tercer nivel de Barcelona, a raíz del diagnóstico de su hermana, donde se demuestra una respuesta agregante dentro de la normalidad, a excepción de las respuestas al colágeno y a la epinefrina, que están disminuidas. La paciente refiere hipermenorreas y déficit visual leve sin otras manifestaciones características del síndrome.

Durante el tercer trimestre, se realiza una interconsulta con el servicio de anestesia para la valoración conjunta del manejo durante el trabajo de parto y se diseñó un algoritmo terapéutico y profiláctico preparto, intraparto y posparto. Para una óptima aplicación de dicho algoritmo, se decidió la finalización programada de la gestación, asegurando así una total disponibilidad de todos los servicios implicados: ginecología, anestesiología, hematología y farmacia.

Las medidas iniciales preparto que se aplicaron fueron: a) determinación del tiempo de sangría 48 h antes de la inducción del parto (cuyo resultado fue patológico al superar los 20 min); b) administración de ácido tranexámico 0,5 g cada 12 h durante las 48 h previas al parto, y contraindicación absoluta de antiinflamatorios no esteroideos y de ácido acetilsalicílico.

La paciente ingresó 3 h antes de lo establecido por rotura prematura de membranas a las 38,2 semanas de gestación, iniciando espontáneamente el trabajo de parto, que requirió estimulación oxitócica para su adecuada evolución. Se iniciaron en ese momento las medidas preestablecidas intraparto: en primer lugar, se solicitó una analítica sanguínea completa y una reserva de 2 concentrados de hematies. El resultado de la analítica fue: hemoglobina 12,0 g/dl, hematocrito 36%, 171.000 plaquetas, 13.300 leucocitos con 76,9% de neutrófilos y sin bandas, índice de protrombina de 109% (70-120%), INR 0,94 (0,90-1,20), TTP 28 s (25-38 s), TTPA 0,92

(0,70-1,3) y fibrinógeno de 636 (200-500 mg/dl). Se administró omeprazol 20 mg vía oral y se inició la pauta de ácido tranexámico de 1 g cada 12 h durante todo el trabajo de parto. La paciente permaneció en dieta absoluta durante todo el proceso del parto. Para el control del dolor, estando contraindicada la analgesia peridural por el riesgo de sangrado y de hematoma peridural, se utilizaron métodos alternativos de analgesia como: acupuntura, inhalación de protóxido al 50%, homeopatía y remifentanilo en bomba de perfusión continua de 0,8 µg/kg/min. El tratamiento homeopático utilizado fue: *Actea racemosa* 200 k a partir de la rotura de membranas como relajante muscular y *Arnica montana* 200 k como antiinflamatorio y para la prevención de sangrados. El trabajo de parto evolucionó de manera satisfactoria, alcanzando la dilatación completa a las 11 h de su inicio. En ese momento se administró desmopresina (D-DAVP) 0,3 mg/kg por vía intravenosa. El parto tuvo lugar a los 25 min de alcanzar la dilatación completa; fue un parto eutócico con episiotomía medio-lateral simple previa administración de anestesia local. Nació una niña de 3.190 g con APGAR 9-10-10 y pH arterial de cordón 7,29. Alumbramiento dirigido de la placenta con un bolus de 5 U de oxitocina por vía intravenosa. El protocolo establecido incluía vigilancia estricta posparto en la sala de partos durante las primeras 6 h y no se observaron signos de alarma.

Durante el posparto se continuó con la misma pauta de ácido tranexámico que durante las primeras 24 h y se inició tratamiento homeopático con *Phosphorus* 30 ch para prevenir sangrados y *Arnica montana* 200 k. No se produjo ninguna complicación hemorrágica durante el posparto y tras una evolución materno-fetal satisfactoria fueron dadas de alta a las 48 h del parto con un control analítico materno correcto (hemoglobina 10,1 g/dl y hematocrito de 29,6%).

Discusión

El SHP se caracteriza por albinismo óculo-cutáneo, alteración de la agregación plaquetaria y otras manifestaciones sistémicas como fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa y afectación cardíaca y renal.

El albinismo óculo-cutáneo es debido a la mutación del gen de la tirosinasa, que da lugar a ausencia de función de la tirosina, con el consiguiente acúmulo anormal de melanina en piel, ojos y pelo. El fenotipo de los pacientes afectados de SHP puede ser muy variable; podemos encontrar desde pacientes con albinismo clásico puro hasta pacientes con pelo castaño.

El albinismo óculo-cutáneo se asocia a alteraciones oculares como: nistagmos, reducción del pigmento del iris y la retina, estrabismo, fotofobia, hipoplasia foveal asociada a reducción de la agudeza visual en un 40% de los casos³ y alteraciones en las fibras del nervio óptico. Dichas alteraciones óculo-cutáneas pueden acabar produciendo ceguera y lesiones cancerosas cutáneas, sobre todo carcinoma de células basales y carcinoma escamoso.

A consecuencia de la alteración genética en el gen de la tirosina, también encontramos una alteración de formación y función de los lisosomas y otros orgánulos celulares relacionados, que provoca un acúmulo de material proteico intralisosomal dando lugar al resto de manifestaciones sistémicas del síndrome. Una de las más graves es la fibrosis pulmonar,

descrita en un 50% de los casos, que se presenta clásicamente en la cuarta década de la vida pudiendo ocasionar la muerte en un período inferior a los 10 años. La insuficiencia renal (15% de los casos)⁴ y la afectación del colon se presentan a una edad más temprana, alrededor de la segunda década⁵, y también tienen carácter progresivo.

La disfunción plaquetaria de dicho síndrome puede originar complicaciones hemorrágicas como: hemorragias gingivales, epistaxis, hematomas, sangrado digestivo, sangrado prolongado tras extracción dental u otras intervenciones quirúrgicas, hipermenorreas y hemorragia posparto. Se trata de una alteración cualitativa de las plaquetas a consecuencia de un déficit de gránulos densos (delta gránulos) plaquetarios, que contienen los elementos esenciales para la activación de otras plaquetas (adenosina fosfato, adenosina trifosfato, serotonina, calcio y fosfato). La morfología y la cantidad de las plaquetas están conservadas. Es la disminución de la cantidad de gránulos densos la que provoca una agregación plaquetaria pobre y complicaciones hemorrágicas⁶.

En los estudios de laboratorio encontramos un tiempo de protrombina, un tiempo parcial de activación de la tromboplastina y un recuento plaquetario normales, pero un tiempo de sangría prolongado en la mayoría de los casos.

El diagnóstico del SHP se basa en las manifestaciones clínicas descritas anteriormente, aunque el diagnóstico definitivo requiere de la demostración mediante microscopía electrónica de la ausencia de gránulos densos en las plaquetas.

La alteración genética causante del SHP es variable, aunque la mutación más habitual da lugar al HPS1 y se encuentra en el locus 10q23⁷. Otras mutaciones asociadas pueden ser HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1 y BLOC1S3. El diagnóstico genético de esta enfermedad es posible, aunque no es útil si tenemos en cuenta que muchas mutaciones son aún desconocidas y que correlacionar mutación y clínica es difícil. HPS3 tiene una clínica más leve que HPS1 y HPS4⁵.

El 76% de los pacientes mueren directamente por causas relacionadas con el síndrome; la primera de ellas, la fibrosis pulmonar y la siguiente los fenómenos hemorrágicos.

La paciente obstétrica afectada del SHP es una paciente de alto riesgo hemorrágico, sobre todo durante el parto y el posparto. Hasta el momento existen 9 casos publicados de embarazo y parto en pacientes con SHP, con lo cual es difícil establecer unas pautas claras de manejo de estas pacientes. Aun así podemos afirmar que el manejo de estas debe ser multidisciplinar, incluyendo los servicios de ginecología-obstetricia, hematología y anestesiología.

La primera medida profiláctica descrita fue la transfusión de plaquetas durante el trabajo de parto. No se ha podido demostrar su eficacia debido a la corta vida media de las plaquetas y quizá la mejor opción sería reservar las plaquetas para los casos donde se produzcan complicaciones hemorrágicas y no como medida profiláctica.

Actualmente, el fármaco de elección para la profilaxis de complicaciones hemorrágicas en las pacientes obstétricas con SHP durante el trabajo de parto es la desmopresina³. La desmopresina (DDAVP o 1 ácido-8-arginina vasopresina) es un análogo sintético de la arginina-vasopresina (hormona antidiurética). Es el fármaco de elección para la profilaxis quirúrgica y el tratamiento de los pacientes con alteraciones plaquetarias severas, así como en pacientes afectados de

hemofilia A. La administración de DDAVP incrementa el factor de Von Willebrand, el factor VIII de la coagulación y el activador tisular del plasminógeno, disminuye el tiempo de sangría también en pacientes sanos y el tiempo parcial de tromboplastina activada. El pico máximo de acción de este fármaco se alcanza a los 30-60 min después de su administración por vía intravenosa a una dosis de 0,3 µg/kg. Debido a su farmacocinética, la DDAVP en pacientes obstétricas se debe administrar 20-30 min antes del expulsivo. Hay que tener en cuenta que la respuesta a este fármaco en pacientes con SHP es muy variable. Incluso aplicado en un mismo paciente en diferentes momentos se obtienen distintos resultados, por lo que, la transfusión de plaquetas no puede ser descartada, así como la necesidad de otros hemoderivados. La DDAVP puede ocasionar contracciones uterinas, por lo que se debe tener en cuenta si se administra previa al parto.

En el algoritmo terapéutico utilizado también se incluyó el ácido tranexámico. Este es un análogo sintético de la lisina, que se une al plasminógeno y a la plasmina y frena la fibrinólisis. Parece ser efectivo en el ahorro de sangre en cirugías donde se prevean sangrados importantes.

Para el control del dolor en pacientes obstétricas afectadas del SHP podemos utilizar métodos analgésicos no invasivos como el TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*), el Entonox[®] inhalado, la homeopatía, la acupuntura o el remifentanilo. Los métodos invasivos como la analgesia peridural están contraindicados por el riesgo de sangrado.

La vía del parto será preferentemente vaginal y solo se indicará una cesárea por razones obstétricas y bajo anestesia general de elección. Es importante, en estas pacientes, un manejo activo del alumbramiento.

El SHP condiciona un riesgo alto de sangrado durante el parto y el posparto. La escasa casuística recogida en la literatura científica (9 casos publicados: búsqueda en Medline del día 22 de noviembre de 2010 con la siguiente estrategia «pregnancy complications» [MeSH] AND «Hermansky-Pudlak syndrome» [MeSH]) hace que no haya unas pautas claras para la atención de estas pacientes y que los obstetras que casualmente las atienden no se puedan basar ni en la práctica clínica habitual ni en la evidencia científica. Las acciones llevadas a cabo por los obstetras responsables de la atención a la paciente y la protocolización «ad hoc» de una estrategia asistencial que implicaba anestesiólogos, hematólogos y farmacéuticos permitió asumir el parto con garantías de seguridad para la madre y el recién nacido en un hospital general básico que atiende 1.800 partos cada año.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Beesley RD, Robinson RD, Stewart TL. Two successful vaginal births after cesarean section in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome who was treated with 1-deamino-8-arginine-vasopressin during labor. *Mil Med.* 2008;173:1048–9.
2. Reiss RE, Copel JA, Roberts NS, Hobbins JC. Hermansky-Pudlak syndrome in pregnancy: two case studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:564–5.

3. Spencer J, Rosengren S. Hermansky-Pudlak syndrome in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2009;26:617–9.
4. Zatik J, Póka R, Borsos A, Pfliegler G. Variable response of Hermansky-Pudlak syndrome to prophylactic administration of 1-desamino 8D-arginine in subsequent pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104:165–6.
5. Haddadin AS, Ayoub CM, Sevarino FB, Rinder CS. Evaluation of hemostasis by the Clot Signature Analyzer: a potentially valuable device for the anesthesiologist. *J Clin Monit Comput.* 1999;15:125–9.
6. Poddar RK, Coley S, Pavord S. Hermansky-Pudlak syndrome in a pregnant patient. *Br J Anaesth.* 2004;93:740–2.
7. Wax JR, Rosengren S, Spector E, Gainey AJ, Ingardia CJ. DNA diagnosis and management of Hermansky-Pudlak syndrome in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2001;18:159–61.