

Isabel Camaño Gutiérrez^a
M. Dolores Montañez Quero^a
Olga Villar Ruiz^a
Paloma Vallejo Pérez^a
Antonio García Burguillo^a
José Manuel Hernández García^a
Marcela del Río^{b,c}

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^bUnidad de Medicina Regenerativa., CIEMAT. Madrid. España.

^cCIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid. España.

Correspondencia:

Dr. I. Camaño Gutiérrez.

C/Acacias, 7. 28250 Torrelodones (Madrid). España.

Correo electrónico: icamano.hdoc@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 12/2/2008.

Aceptado para su publicación: 6/5/2008.

Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva y gestación

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa and pregnancy

RESUMEN

La epidermólisis ampollosa distrófica recesiva no Hallopeau-Siemens (EADR no-HS) es una enfermedad hereditaria de la piel, infrecuente, caracterizada por una falta de adhesión cutánea que puede involucrar también a mucosas, cuyo curso no se ve afectado por la gestación. Se debe ofrecer consejo genético a las parejas que hayan tenido un niño con esta afección, ya que un 25% de los hijos de dichas parejas pueden tener la enfermedad. Sin embargo, en el caso de las pacientes, al tratarse de una forma recesiva, el riesgo de tener un niño afectado es menor de un 1%, recomendándose en estos casos el diagnóstico prenatal únicamente si existen antecedentes familiares en su pareja o consanguinidad o sospecha de consanguinidad (p. ej., ambas familias oriundas de una misma región geográfica). El parto por vía vaginal y la lactancia no están contraindicados, pero son difíciles y requieren una valoración individualizada y unos cuidados especiales.

PALABRAS CLAVE

Epidermólisis bullosa distrófica recesiva.
Diagnóstico prenatal. Parto. Complicaciones de la gestación

ABSTRACT

Recessive non-Hallopeau-Siemens dystrophic epidermolysis bullosa is a rare and severe inherited skin disease characterized by increased skin fragility that can also involve the mucosa. This entity is not associated with pregnancy complications. Genetic counselling must be offered, because the risk of recurrence in parents with an affected child is 25%. However, because transmission is recessive, the risk of having affected offspring in individuals with the disease is less than 1%. Therefore prenatal diagnosis is only required if the partner has a familial history of the disease or if there is consanguinity or suspected consanguinity (for example, if both families are from the same geographical area). Vaginal delivery and breast feeding are not contraindicated, but are difficult and require individual assessment and close monitoring.

KEY WORDS

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa.
Prenatal diagnosis. Delivery.
Pregnancy complications

530 INTRODUCCIÓN

La epidermolisis ampollosa distrófica recesiva (EADR) es una de las formas más frecuentes y graves de las epidermolisis ampollosa (EA).

La EA es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias de la piel, caracterizado por la facilidad para la formación de ampollas y erosiones tras mínimos traumatismos mecánicos o térmicos. Tradicionalmente se distinguen en 3 tipos según la localización del despegamiento: intraepidérmicas o simples, junturales y dérmicas o distróficas. Estas se deben a mutaciones en alguno de los 10 genes que codifican para las 7 proteínas responsables del anclaje de la epidermis a la dermis.

Se estima una prevalencia para la EA de 19/millón, y la prevalencia de los portadores es de 1/333; Específicamente, para la EADR es de 1/250.000-300.000¹.

La EADR no Hallopeau-Siemens (EADR no-HS) es una forma generalizada modera-grave, con lesiones en piel y mucosas, que curan lentamente con importantes lesiones cicatriciales. Las uñas son distróficas o ausentes. La afectación oral puede ser grave y las erosiones de esófago pueden producir estenosis cicatriciales, cursando con microstoma, odinofagia y dificultad para la deglución. En la mucosa conjuntival puede haber opacificaciones corneales secundarias a cicatrices. Hay alteraciones dentales con displasia y caries. Puede afectarse la mucosa vaginal con lesiones dolorosas y de difícil cicatrización, con posibles sinequias y discapacidad funcional importante. En esta forma no se producen mutilaciones o sindactilias.

En la EADR-HS es una de las formas más severas de EA; las cicatrices pueden producir sindactilia, contracturas en flexión de los dedos y pérdida final de estos.

Los pacientes con EADR, tanto no-HS como HS, tienen mayor incidencia de infecciones, alteraciones renales (glomerulonefritis crónica, insuficiencia renal y síndrome nefrótico), descritas sobre todo durante las exacerbaciones, amiloidosis secundaria y carcinoma espinocelular sobre las cicatrices, lo cual tiene importantes repercusiones en su calidad y en su esperanza de vida².

La etiopatogenia de la EAD está asociada a una mutación en el gen *COL7A1* (cromosoma 3), que se traduce en una alteración de las fibrillas de anclaje

dérmicas. La EAD puede ser de herencia dominante (EADD) o recesiva (EADR); esta última es más grave. El riesgo de recurrencia para padres con un niño afectado de EADR es de un 25%. Todos los niños de un paciente afectado son portadores, pero el riesgo de presentar un niño afectado con la enfermedad es < 1% si no existe consanguinidad y no hay antecedentes familiares en la pareja.

En un principio, el diagnóstico prenatal se tenía que realizar mediante biopsia de piel fetal y estudio morfológico con microscopía electrónica e inmunohistoquímica. A partir de 1990, los avances en la detección de las mutaciones causantes hacen posible el diagnóstico prenatal mediante el estudio del ADN fetal obtenido a partir de una biopsia de vellosidades coriales o de células de líquido amniótico. Actualmente, aunque no muy extendido por su complejidad, y por motivos éticos y legales, es posible incluso el diagnóstico preimplantacional, para la selección de embriones sin la mutación genética. Más aun, ya hay varias publicaciones del éxito de la terapia génica, en esta enfermedad (Chen et al, 2002; Woodley et al, 2004; Gache et al, 2004; Del Rio et al, 2004; Carretero et al, 2006; Goto et al, 2006), por lo que se abren nuevas expectativas para estos pacientes y sus familias³⁻⁶.

No obstante, y a pesar de los avances, la EADR es una enfermedad devastadora, con importantes implicaciones en la vida de la paciente y sus familiares; es poco frecuente que estas mujeres se lleguen a embarazar y poco lo que se conoce sobre el curso de la enfermedad durante la gestación o el efecto de esta en el desarrollo del embarazo.

CASO CLÍNICO

Primigesta de 17 años, con antecedentes personales de EAD. Diagnosticada en el período neonatal por lesiones en uñas y piel, fue catalogada clínica y anatomopatológicamente en su infancia. Tras realizarse el mapeo antigénico en biopsia cutánea y el estudio genético, se clasifica como EADR no-Hallopeau Siemens, y se identificaron las siguientes mutaciones en el gen *COL7A1*: *R200 8C*, exón 73, procedente de la madre, portadora sana, y *R1730 X*, exón 58, procedente del padre, también portador sano.

Clínicamente, cursó con frecuentes lesiones ampollosas y erosiones de distribución generalizada,

así como lesiones cicatriciales, sobre todo en manos, en donde es preciso realizar un injerto total de piel en segundos dedos de ambas manos a los 13 años. Además, presentaba afectación de las mucosas oral y esofágica, con dificultad para la apertura bucal, odinofagia y dificultad para la deglución, sobre todo de alimentos sólidos. Refería lesiones en la mucosa vaginal, con importante disfunción, que hacen muy difícil la exploración ginecológica.

Al realizar consejo genético preconcepcional, se decidió no realizar el estudio genético a su pareja debido que este no refiere antecedentes familiares y no hay consanguinidad o sospecha de consanguinidad entre ellos. Por tanto, tampoco se recomienda un estudio prenatal.

Durante la gestación, se observó un empeoramiento de las lesiones, al contrario de los casos descritos por otros autores^{2,7}, con importante prurito y xerodermia generalizada desde el primer trimestre. La realización de ecografías se veía dificultada por las ampollas y las erosiones que seguían al paso de la sonda abdominal. Por lo demás, no se produjeron incidencias significativas ni complicaciones, salvo anemia ferropénica (hemoglobina 10,2 mg/dl y ferritina 7 ng/ml en el tercer trimestre). La función renal no experimentó cambios en los distintos controles realizados.

Durante las sucesivas consultas prenatales, se valoró la posibilidad de un parto vaginal, ya que aunque son pocos los casos descritos en la bibliografía científica, parecía una posibilidad que se debía valorar^{2,7}. Finalmente, esta opción se desestimó porque la paciente ya había sufrido lesiones vaginales dolorosas y, tanto la paciente como el dermatólogo que la seguía, así lo solicitaron.

Después de valorarse en conjunto con el servicio de anestesia, se determinó que se intentaría una anestesia regional como primera opción, no sólo por las implicaciones neonatales, sino también por la dificultad para la intubación y las posibles lesiones posteriores. En caso de necesidad, se debería evitar la intubación por el riesgo de lesiones en la mucosa oral y traqueal, que pueden asociarse a graves consecuencias, como la estenosis cicatricial. En todo caso, se puede optar por mascarilla laríngea⁸.

Si es posible, se debe de evitar la medicación subcutánea y la intramuscular, y debido a las dificultades para la deglución, extremar las precauciones con la medicación oral.



Figura 1. Cicatriz de laparotomía con sutura intradérmica y lesiones erosivas pericicatriciales en el segundo día poscesárea.

En el curso de semana 35 + 3, la paciente ingresó por rotura prematura de membranas, con cérvix sin modificar, y se realizó una cesárea. La cirugía se efectuó bajo anestesia intradural, mediante una incisión de Joel Cohen y laparotomía, según técnica de Misgav-ladach. Para minimizar el riesgo de traumatismo, se evitó el uso de adhesivos en la preparación del campo quirúrgico, en la punción para la anestesia y en la venoclisis. Asimismo, se declinó la utilización del bisturí eléctrico para evitar el trauma térmico. Nació un varón sano y sin signos de afectación, de 2.680 g y con una puntuación en la prueba de Apgar de 9/10/10. Se realizó una sutura intradérmica con material reabsorbible (Biosyn 2-0) y la intervención finalizó sin incidencias. A pesar de todo, se produjeron dos lesiones erosivas en el borde superior de la cicatriz, pero después del tratamiento con curas tópicas y apósitos de poliamida y silicona (Mepitel®), no se dieron complicaciones; se dio de alta a la paciente 6 días después (fig. 1).

Tras la revisión realizada, concluimos que no parecía haber una contraindicación absoluta para la lactancia materna². Se inició, pero 15 días después hubo que suspenderla por lesiones importantes en ambas mamas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La EADR es una enfermedad poco frecuente y hay pocos casos descritos sobre gestantes afectadas.

532

El consejo genético debe ofrecerse a las mujeres con EADR. En caso de consanguinidad o de antecedentes familiares en la pareja, se recomienda investigar si esta es portadora de alguna de las dos mutaciones halladas en la paciente. Únicamente en caso positivo se aconseja un diagnóstico prenatal.

El diagnóstico prenatal y el preimplantacional son las dos posibilidades que se les puede ofrecer en la actualidad a parejas con riesgo de tener un niño afectado. Ambas presentan ventajas y desventajas, que deben explicarse claramente para que la pareja pueda tomar una decisión razonada.

Durante el embarazo no parece haber mayor riesgo de complicaciones y, aunque no en otros casos descritos, en nuestra paciente sí se observó un empeoramiento en el curso de la enfermedad.

La vía del parto es cuestionable; si bien no hay contraindicación para la vía vaginal, es preciso una valoración individualizada y consensuada con la paciente. Es necesario seguir una serie de cuidados en el momento del parto para minimizar el riesgo de lesiones.

Aunque no hay contraindicación para la lactancia, esta es difícil y generalmente no es posible mantenerla más allá de los 15 días.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pfindner EG, Nakano A, Pulkkinen L, Christiano AM, Uitto J. Prenatal diagnosis for epidermolysis bullosa: a study of 114 consecutive pregnancies at risk. *Prenat Diagn.* 2003;23:447-56.
2. 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;89:817-20.
3. Hiroshi S. Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa. *Prenat Diagn.* 2006;26:1260-1.
4. Carretero M, Escámez MJ, Prada F, Mirones I, García M, Holguín A, et al. Skin gene therapy for acquired and inherited disorders. *Histol Histopathol.* 2006;21:1233-47.
5. Del Río M, Gache Y, Jorcano JL, Meneguzzi G, Larcher F. Current approaches and perspectives in human keratinocyte-based gene therapies. *Gene Ther.* 2004;11 Suppl 1:S57-63.
6. Gache Y, Baldeschi C, Del Río M, Gagnoux-Palcios M, Larcher F, Lacour JP, et al. Construction of skin equivalents for gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum Gene Ther.* 2004;15):921-33.
7. Bianca S, Reale A, Ettore G. Pregnancy and cesarean delivery in a patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *Eur J Obstetric Gynecol Reprod Biol.* 2003;110:235-6.
8. Culpepper TL. Anesthetic implications in epidermolysis bullosa dystrophica. *AANA J.* 2001;69:114-8.