

Defecto epitelial persistente en un paciente pediátrico

Persistent epithelial defect in a pediatric patient

G. Biarge Gallardo, E. Salcedo Mafla, S. Elnayef Elsakan, M. Asaad

Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona.

Correspondencia:

Gloria Biarge Gallardo

E-mail: gloriabiargegallardo@gmail.com

Resumen

Los defectos epiteliales persistentes (DEP) son el resultado del fracaso en el proceso de reestructuración y reparación del tejido corneal.

Se presenta el caso de una paciente pediátrica con queratitis numular que desarrolló una úlcera corneal persistente que no respondió a tratamientos convencionales. Tras el fracaso del trasplante de membrana amniótica (TMA), se logró el cierre de la úlcera con colirio regenerador de matriz (RTGA, Cacicol®), un tratamiento retirado recientemente en España.

Debido al alto riesgo de complicaciones de los DEP y a su tendencia refractaria, la aplicación de terapias alternativas es necesaria para ofrecer más opciones que promuevan la epitelización corneal en estos pacientes.

Palabras clave: Defecto Epitelial Persistente (DEP). Úlcera corneal. Trasplante de Membrana Amniótica (TMA). Colirio regenerador de matriz (RTGA).

Resum

Els defectes epitelials persistents (DEP) són el resultat del fracàs en el procés de reestructuració i reparació de el teixit corneal.

Es presenta el cas d'una pacient pediàtrica amb queratitis numular que va desenvolupar una úlcera corneal persistent que no va respondre a tractaments convencionals. Després del fracàs del trasplantament de membrana amniòtica (TMA), es va aconseguir el tancament de l'úlcera amb col·liri regenerador de matriu (RTGA, Cacicol®), un tractament retirat recentment a Espanya.

A causa de l'alt risc de complicacions dels DEP i a la seva tendència refractària, l'aplicació de teràpies alternatives és necessària per a oferir més opcions que promoguin la epitelització corneal en aquests pacients.

Paraules clau: Defecte Epitelial Persistent (DEP). Úlcera corneal. Trasplantament de membrana amniòtica (TMA). Col·liri regenerador de matriu (RTGA).

Abstract

Persistent epithelial defects (PED) are the result of the failure in the restructuring and repair process of corneal tissue.

A case of a pediatric patient with nummular keratitis who developed a persistent corneal ulcer that did not respond to conventional treatments is reported. After the failure of the amniotic membrane transplantation (AMT), the ulcer finally was closed with matrix regenerating eye drops (RTGA, Cacicol®), a treatment that is no longer available in Spain.

PEDs have a high risk of complications and trend to be refractory. The application of alternative therapies is necessary to offer more options that promote corneal epithelialization in these patients.

Key words: Persistent epithelial defects (PED). Corneal ulcer. Amniotic membrane transplantation (AMT). Matrix regenerating eye drops (RTGA).

Caso presentado como póster científico en el XXXIV Congreso de ESCRS (*European Society Of Cataract & Refractive Surgeons*), Copenhague, del 10 al 14 de septiembre de 2016.

Introducción

La córnea regula un complejo mecanismo de reparación tisular que en condiciones normales logra la reestructuración de su epitelio en un plazo máximo de dos semanas. Tras la reepitelización el estroma puede adherirse al epitelio regenerado mediante hemidesmosomas si la membrana basal está intacta. Cuando el defecto epitelial persiste durante más de 10-14 días a pesar de la aplicación de medidas terapéuticas para favorecer su cierre se desarrolla un Defecto Epitelial Persistente (DEP)¹.

A largo plazo los DEP conllevan el riesgo de desencadenar complicaciones secundarias como la sobreinfección, ulceración, perforación o la generación de fibrosis estromal y leucomas que ocasionen una pérdida de agudeza visual (AV) severa^{1,2}. Entre las etiologías más frecuentes que desencadenan el desarrollo de un DEP se encuentran la insuficiencia limbar, los defectos en la adhesión epitelial y las alteraciones neurotróficas. En ocasiones los DEP se desencadenan en áreas previamente lesionadas del estroma corneal o en situaciones en las que subyace un estado de inflamación crónica que impide la reparación del tejido debido a la generación de citoquinas y factores pro-inflamatorios¹.

El manejo de los DEP es complejo; la respuesta al tratamiento puede ser muy variable y la etiología en ocasiones es diversa y multifactorial. El objetivo principal del tratamiento es proporcionar la protección del estroma expuesto y favorecer unas condiciones que permitan que las células epiteliales diferenciadas migren, proliferen y regeneren el epitelio corneal. Por lo general el tratamiento incluye medidas generales que deben enfocarse teniendo en cuenta la posible etiología que ha generado el DEP³.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 9 años de edad que acudió a urgencias por hiperemia y fotofobia en el Ojo Izquierdo (OI). La paciente había sido tratada durante los cuatro años anteriores por blefarconjuntivitis y queratitis numular tras una queratoconjuntivitis adenovírica. En la exploración se evidenció una úlcera corneal de aspecto inflamatorio en el área donde se encontraban los infiltrados subepiteliales. Los cultivos realizados fueron negativos.

La úlcera corneal epitelizó tras cuatro semanas de tratamiento con antibioterapia tópica, lágrimas artificiales sin conservantes

(LASC), corticoides tópicos, Lente de Contacto Terapéutica (LCT) e higiene palpebral.

La paciente experimentó recaídas en cuatro ocasiones. En el último episodio el defecto epitelial tuvo una evolución tórpida pese al tratamiento instaurado en los cuadros anteriores. En la exploración y la tomografía de coherencia óptica del segmento anterior (AS-OCT) del OI se objetivó un defecto estromal profundo.

Dada la escasa respuesta al tratamiento convencional se decidió realizar un TMA de doble capa. En el postoperatorio inmediato la exploración y la AS-OCT mostraron un engrosamiento estromal y la epitelización de la úlcera dejando un leucoma residual y una AV corregida de 0,6 (Figura 1).

Tras permanecer estable nueve meses la paciente acudió de nuevo a urgencias por un nuevo episodio. Se pudo evidenciar el mismo adelgazamiento estromal previo y la AV en el OI disminuyó a 0,4. Ante estos hallazgos y dado el carácter refractario y recidivante de la úlcera, se decidió asociar al tratamiento anterior RGTA (Cacicol®), a dosis de una gota diaria cada dos días durante cuatro meses. A las seis semanas se logró la epitelización de la úlcera corneal. En seis años de seguimiento no se han producido nuevas recidivas y la paciente mantiene una AV en el OI de 0,8 (Figura 2).

Discusión

Ante una lesión del tejido corneal se activa una cascada altamente regulada de factores de crecimiento y citoquinas que participarán en la proliferación y migración de células epiteliales y en la remodelación de la matriz extracelular del tejido corneal. Cualquier alteración en este proceso puede desencadenar el desarrollo de un DEP^{3,4}.

En el caso expuesto la paciente tenía una persistencia de infiltrados subepiteliales refractarios al tratamiento inmunosupresor. Junto a sus antecedentes de blefarconjuntivitis crónica, la situación favoreció el desarrollo de una úlcera corneal persistente que no logró su cierre con el manejo inicial conservador, ocasionando un DEP de difícil manejo.

Entre las medidas generales iniciales más recomendadas en el tratamiento del DEP se encuentra el uso de LASC, LCT y antibioterapia tópica profiláctica (Figura 3)^{1,3}. Los corticoides tópicos están indicados cuando subyace un estado de inflamación crónica que perpetúe la lesión corneal (queratitis ulcerativa periférica,

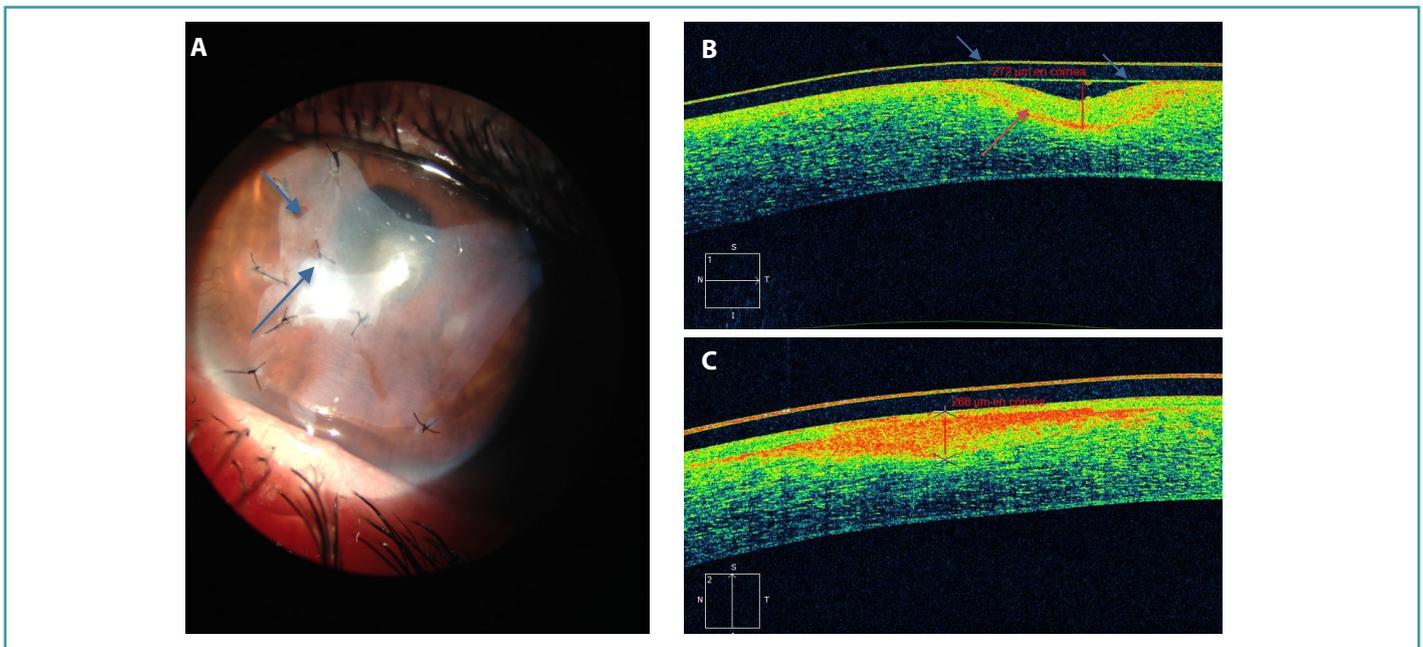


Figura 1. (A) Fotografía con lámpara de hendidura después del trasplante de membrana amniótica (TMA), con dos capas; primera capa encima de la úlcera y segunda capa que cubre la primera (flechas azules). (B) 6 días después de TMA; 2 capas de membrana amniótica (flecha azul) y área afectada de 272 µm (flecha roja) (C) Imagen a las 3 semanas después del TMA que reveló la regeneración del defecto estromal y epitelial, dejando una cicatriz residual de 268 µm (flecha roja).

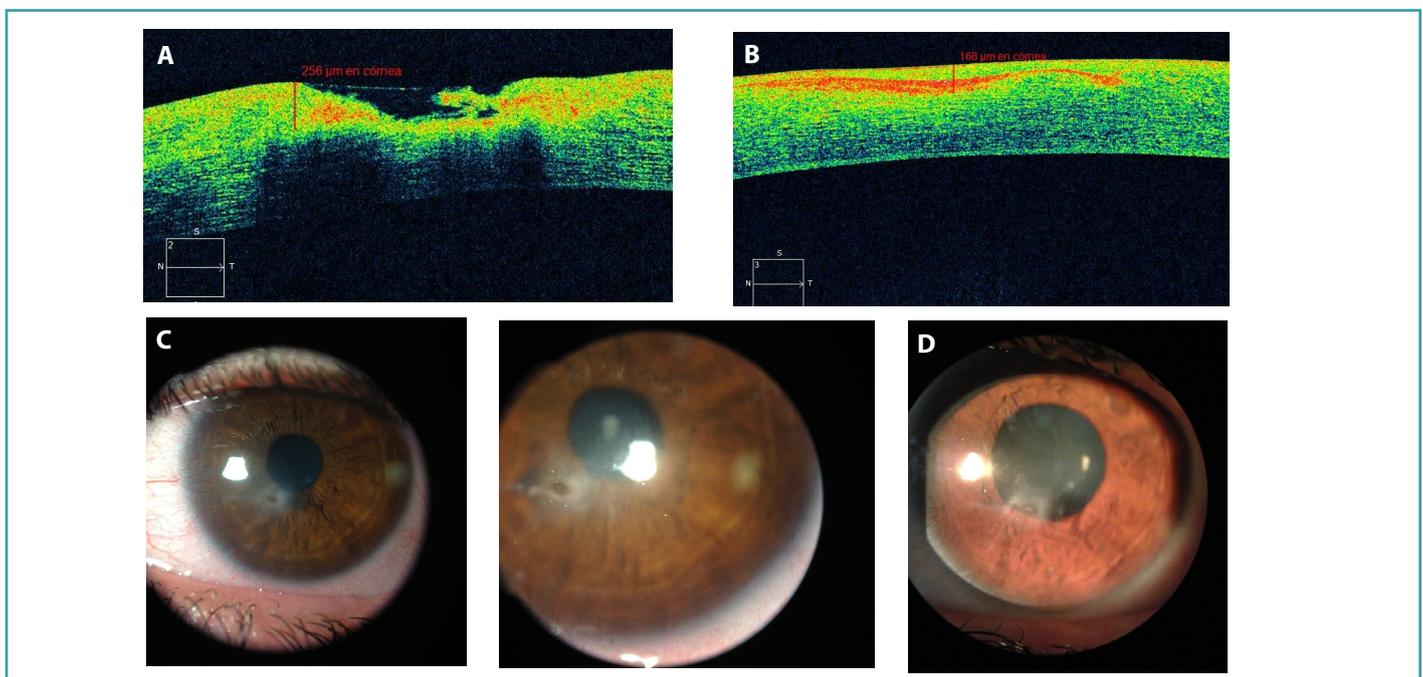


Figura 2. (A) Antes del tratamiento con RGTA, AS-OCT mostró una úlcera corneal de 256 µm de profundidad (flecha roja). (B) 4 meses después del inicio del tratamiento con RGTA, AS-OCT mostró regeneración corneal con una zona de profundidad de 168 µm de cicatrización estromal (flecha roja). (C) Antes del tratamiento con RGTA, la fotografía con lámpara de hendidura del ojo izquierdo mostraba un infiltrado corneal paracentral con defecto epitelial y estromal. (D) Cuatro meses después del último episodio, el examen con lámpara de hendidura del ojo izquierdo mostró regeneración de defectos estromales y epiteliales cicatrización de la úlcera corneal (con un área de leucomatosa residual).

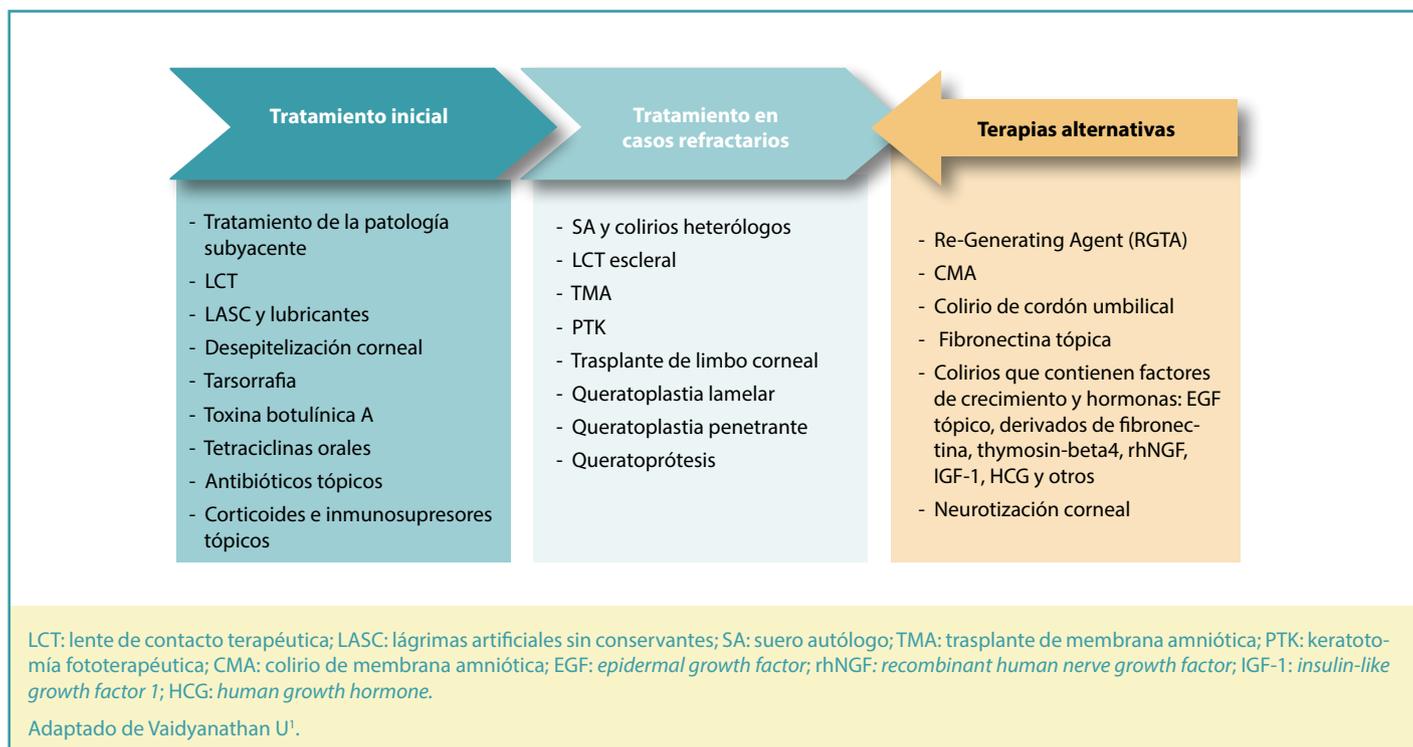


Figura 3. Resumen de los principales tratamientos para el manejo de los defectos epiteliales persistentes^{1,3}.

Síndrome de Sjören, Síndrome de Steven-Johnson, Enfermedad de Injerto contra huésped y otras). A pesar de que los corticoides tópicos pueden aumentar el riesgo de desarrollo de melting corneal y sobreinfección, inhiben por otro lado a enzimas proteolíticas de la matriz estromal promoviendo la reestructuración del estroma corneal^{1,2}.

Cuando el manejo inicial no es efectivo existen medidas quirúrgicas que pueden ofrecer alternativas en casos de difícil manejo. Gracias a los factores de crecimiento y citoquinas liberadas por su matriz extracelular, el TMA es uno de los tratamientos quirúrgicos de elección en casos refractarios al tratamiento conservador^{4,5}. A pesar de la buena respuesta inicial, la paciente tuvo una recidiva del episodio nueve meses tras la cirugía. Al asociar al tratamiento RTGA (Cacicol® o *ReGenerating Agent*), un tratamiento retirado recientemente, se logró la epitelización del DEP, la atenuación del leucoma, una mejora significativa en la AV y la ausencia de recidivas en un periodo de seguimiento de seis años.

El RTGA, a pesar de ser una terapia que ya no está disponible desde diciembre del año 2019, contiene análogos de proteínas

de la matriz extracelular corneal que actúan como un soporte sobre el cual las células epiteliales pueden proliferar y migrar para promover la reparación tisular. Ha sido una herramienta útil en el manejo de DEP refractarios a tratamientos convencionales, mostrando buenos resultados principalmente en el tratamiento de la queratopatía neurotrófica^{6,7}.

Conclusión

Los DEP son defectos en la reparación corneal que requieren un manejo individualizado por su etiología diversa y en ocasiones multifactorial. En ocasiones no responden al tratamiento conservador inicial y se requieren terapias más agresivas para lograr su cierre.

Es necesario disponer de nuevas opciones de tratamiento para promover la epitelización en estos pacientes ya que, sin el tratamiento adecuado, los DEP pueden desencadenar complicaciones graves que ocasionen una perforación corneal, sobreinfección o una pérdida severa de AV^{7,8}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la investigación y declaran la ausencia de financiación.

Bibliografía

1. Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, *et al.* Persistent Corneal Epithelial Defects: A Review Article. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2019;8(3):163-76.
2. Dua HS, Said DG, Messmer EM, *et al.* Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:107-31.
3. Ziaei M, Greene C, Green CR. Wound healing in the eye: Therapeutic prospects. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;126:162-76.
4. Walkden A. Amniotic Membrane Transplantation in Ophthalmology: An Updated Perspective. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:2057-72. doi:10.2147/OPTH.S208008
5. Khokhar S, Natung T, Sony P, Sharma N, Agarwal N, Vajpayee RB. Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Cornea.* 2005;24(6):654-60.
6. Sevik MO, Turhan SA, Toker E. Topical Treatment of Persistent Epithelial Defects with a Matrix Regenerating Agent. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34(9):621-7.
7. Chebbi CK, Kichenin K, Amar N, *et al.* Etude pilote d'un nouvel agent de thérapie matricielle (RGTA OTR4120) dans les ulcères de cornée et les dystrophies cornéennes rebelles [Pilot study of a new matrix therapy agent (RGTA OTR4120) in treatment-resistant corneal ulcers and corneal dystrophy]. *J Fr Ophthalmol.* 2008;31(5):465-471.
8. Pflugfelder SC, Massaro-Giordano M, Perez VL, *et al.* Topical Recombinant Human Nerve Growth Factor (Cenegermin) for Neurotrophic Keratopathy: A Multicenter Randomized Vehicle-Controlled Pivotal Trial. *Ophthalmology.* 2020;127(1):14-26.