

Manifestaciones oculares en el síndrome de Steven Johnson y uso de colirio de membrana amniótica como tratamiento

Ocular manifestations in Steven-Johnson syndrome and amniotic membrane drops for its treatment

G. Biarge Gallardo, S. Elnayef Elsakan, M. Asaad

Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona.

Correspondencia:

Gloria Biarge Gallardo

E-mail: gloriabiargegallardo@gmail.com

Resumen

El Síndrome de Steven Johnson (SSJ) es una patología cutáneo-mucosa con afectación variable de la superficie ocular que tiende a cronificarse. Se presenta el caso de una mujer de 44 años que consultó meses después de ser diagnosticada de SSJ por fotofobia y dolor ocular. En la exploración presentaba blefarokonjuntivitis y queratoconjuntivitis seca severas. A pesar del tratamiento tópico inmunosupresor, la paciente experimentó recaídas que lograron controlarse con colirio de membrana amniótica (CMA). Gracias a sus propiedades antiinflamatorias, el uso de CMA podría considerarse como una nueva alternativa en el manejo conservador del SSJ.

Palabras clave: Síndrome de Steven Johnson (SSJ). Queratoconjuntivitis seca. Blefarokonjuntivitis. Colirio de membrana amniótica (CMA).

Resum

La Síndrome de Steven Johnson (SSJ) és una patologia cutani-mucosa amb afectació variable de la superfície ocular que tendeix a cronificar-se. Es presenta el cas d'una dona de 44 anys que va consultar mesos després de ser diagnosticada de SSJ per fotofòbia i dolor ocular. En l'exploració presentava blefarokonjuntivitis i queratoconjuntivitis seca severes. Malgrat el tractament tòpic immunosupressor la pacient va experimentar recaigudes que es van poder controlar amb col·liri de membrana amniòtica (CMA). Gràcies a les seves propietats antiinflamatòries, l'ús de CMA podria considerar-se com una nova alternativa en el tractament conservador de l'SSJ.

Paraules clau: Síndrome de Steven-Johnson (SSJ). Queratoconjuntivitis seca. Blefarokonjuntivitis. Col·liri de membrana amniòtica (CMA).

Abstract

Steven-Johnson Syndrome (SJS) is a mucocutaneous disease that has variable affection on the surface of the eyes, which in many cases tends to become chronic. A case of a 44-year-old woman who consulted months after being diagnosed with SJS for photophobia and ocular pain is reported. When examined, she presented severe blepharokonjuntivitis and keratoconjuntivitis sicca. Despite topical immunosuppressive treatment, the patient experienced relapses that were controlled with amniotic membrane eye drops (AMED). Thanks to its anti-inflammatory properties, AMED could offer an alternative in the conservative management of SJS.

Key words: Steven Johnson Syndrome (SJS). Keratoconjuntivitis sicca. Blepharokonjuntivitis. Amniotic Membrane Eye Drops (AMED).

Introducción

El Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) forman parte del espectro de una patología cutáneo-mucosa inmunomediada poco frecuente, caracterizada por la aparición de lesiones ampollas y una afectación variable de la superficie ocular que tiende a cronificarse^{1,2}.

En la fase aguda la afectación ocular se caracteriza por una conjuntivitis con o sin pseudomembranas que puede asociar defectos epiteliales en la superficie corneal y conjuntival. En ocasiones se asocia necrosis del margen palpebral y meibomitis, que pueden conducir a la formación de simbléfaron precoz en fases subagudas^{3,4}.

Las complicaciones crónicas ocurren en un 35% de los pacientes y se deben a la inflamación persistente de la superficie ocular junto a las lesiones cicatriciales palpebrales⁴. Se desarrolla una xerosis severa causada principalmente por la deficiencia de la capa lipídica de la lágrima debida a la afectación de las glándulas de meibomio. La cicatrización palpebral puede ocasionar simbléfaron, triquiasis, entropión cicatricial y queratinización del margen palpebral. En fases más tardías los microtraumas repetidos sobre la superficie corneal y la inflamación crónica desencadenan defectos epiteliales persistentes, insuficiencia limbar, neovascularización y conjuntivalización corneal, y en casos más severos, la queratinización del total de la superficie corneal (Tabla 1).

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 44 años que desarrolló SSJ tras iniciar tratamiento con sulfadiacina en el tercer trimestre del embarazo por sospecha de primoinfección por toxoplasma.

Durante la fase aguda la paciente estuvo en seguimiento en dermatología sin requerir ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

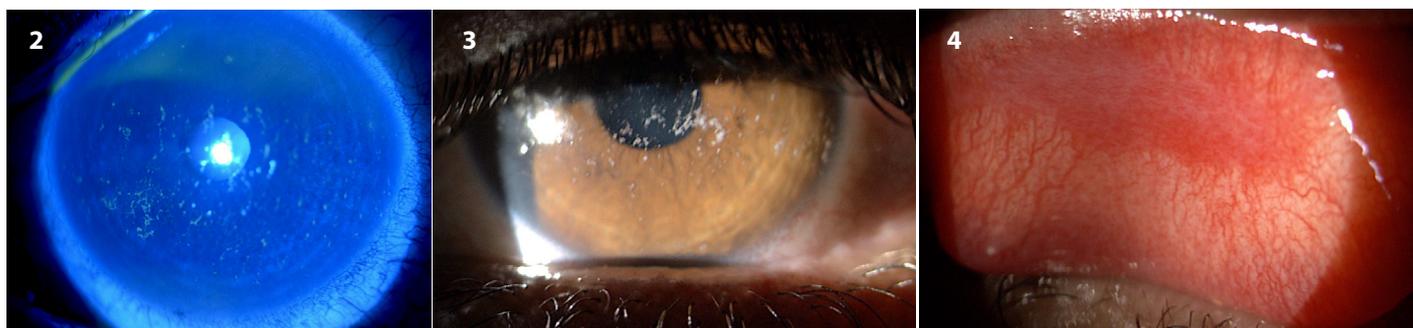
Tres meses tras la resolución de las lesiones agudas (Figura 1) la paciente consultó en urgencias de oftalmología por presentar fotofobia y escozor en ambos ojos, objetivándose una blefaroconjuntivitis sin pseudomembranas, queratitis punteada superficial (QPS), queratinización del borde palpebral e inicio de fibrosis subtarsal en ambos ojos. Se inició tratamiento con tobramicina y dexametasona tópicas cada seis horas, y lágrimas artificiales sin conservantes (LASC).

Ojo seco, blefaritis y blefaroconjuntivitis
<ul style="list-style-type: none"> - LASC, SA o colirios heterólogos - Higiene palpebral - IS o corticoides tópicos
Defecto epitelial persistente
<ul style="list-style-type: none"> - Antibioterapia tópica - LCT, SA o colirios heterólogos - TMA, COMET
Alteraciones palpebrales
<ul style="list-style-type: none"> - Entropion / ectropion - Simbléfaron - Queratinización de borde palpebral: LCT, IS tópicos
Queratinización corneal
<ul style="list-style-type: none"> - Queratoprótesis - COMET - MMG
<p>LASC: Lágrimas Artificiales Sin Conservantes; IS: inmunosupresores; LCT: Lente de Contacto Terapéutica; SA: Suero Autólogo; TMA: Trasplante de Membrana Amniótica; COMET: trasplante de epitelio de mucosa oral cultivado; MMG: injerto de membrana mucosa.</p>

Tabla 1. Opciones de tratamiento de las manifestaciones crónicas en el SSJ.



Figura 1. Hiperpigmentación cutánea tras la resolución de las lesiones agudas.



Figuras 2,3 y 4. Queratitis filamentosa e inicio de fibrosis subtarsal.

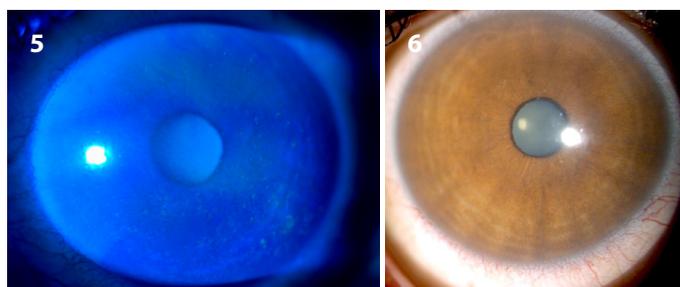
Tras una semana de tratamiento la paciente desarrolló una queratitis filamentosa bilateral con un empeoramiento de la blefarconjuntivitis. Ante estos nuevos hallazgos se inició tratamiento con acetilcisteína tópica y tacrolimus tópico cada doce horas, corticoides tópicos cada seis horas y LASC (Figuras 2, 3 y 4).

Dada la persistencia de síntomas y los episodios de queratitis filamentosa a pesar del tratamiento inmunosupresor, se decidió iniciar tratamiento con Colirio de Membrana Amniótica (CMA) durante tres meses (proporcionado por el banco de tejidos en Terrassa, España). Durante este período la paciente experimentó un notable alivio subjetivo y la blefarconjuntivitis y la queratitis filamentosa mejoraron, permitiendo reducir la dosis de corticoides tópicos (Figuras 5 y 6). Tras finalizar el tratamiento con CMA los síntomas empeoraron y la queratoconjuntivitis seca se exacerbó, requiriendo dosis altas de corticoides tópicos y tacrolimus tópico para evitar recaídas. Actualmente la paciente mantiene tratamiento con CMA, LASC y lente de contacto terapéutica (LCT), requiriendo dosis bajas de corticoides tópicos en episodios de exacerbación de la queratitis.

Discusión

El sustrato fisiopatológico y las características inmunológicas subyacentes al SSJ y la NET no han sido totalmente aclaradas. Se cree que la respuesta aguda está mediada por una respuesta inmune celular causada por un antígeno que desencadena la apoptosis generalizada de queratinocitos. Los antígenos involucrados son mayoritariamente metabolitos intermedios de fármacos y agentes infecciosos¹.

Las complicaciones crónicas (oculares) son consecuencia del trauma mecánico originado por las alteraciones palpebrales



Figuras 5 y 6. Aspecto dos semanas tras el inicio del tratamiento con Colirio de Membrana Amniótica (CMA).

en la fase aguda³. Adicionalmente se postula que hay una respuesta inmune celular que involucra neutrófilos y mastocitos, perpetuando la inflamación y desencadenando la activación de fibroblastos a largo plazo⁴.

El objetivo en la fase aguda del SSJ es reducir la inflamación sobre la superficie ocular, ya que la severidad de las complicaciones crónicas está relacionada con el grado de inflamación en la fase aguda^{1,5}. Se recomienda el uso de corticoides tópicos, LASC y antibióticos tópicos profilácticos en cualquier grado de afectación ocular¹. Algunos autores recomiendan el trasplante de membrana amniótica (TMA) precoz en casos en los que se objetiven en la fase aguda pseudomembranas, defectos epiteliales corneales o conjuntivales o necrosis del margen palpebral^{1,5-7}. Otras medidas incluyen la reparación de defectos palpebrales y simbléfaron, uso LCT e inmunosupresores tópicos, entre otros⁴. En casos más severos en los que se produce una queratinización de la superficie corneal la queratoplastia conlleva un elevado riesgo de rechazo, fracaso, ulceración y perforación por la inflamación persistente, por lo que se recomienda priorizar el uso de queratoprótesis⁵.

El TMA se ha utilizado desde hace más de una década para suprimir la inflamación y promover la epitelización durante la fase aguda en el SSJ reduciendo las complicaciones crónicas. La matriz extracelular de la membrana amniótica (MA) contiene factores de crecimiento y citoquinas que tienen efectos antimicrobianos, antiinflamatorios y promueven la proliferación y diferenciación celular^{5,6}.

Varios estudios destacan las propiedades antiinflamatorias del CMA, y se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de úlceras neurotróficas y causticaciones corneales^{8,9}. En el caso clínico, la paciente logró controlar la inflamación subyacente y las exacerbaciones de queratitis filamentosa añadiendo al tratamiento CMA, un colirio que incluye los beneficios del injerto de MA con la ventaja adicional de poder ser utilizado durante un largo período de tiempo (el injerto de MA se reabsorbe en aproximadamente dos semanas)⁵⁻⁷. Gracias a promover la reparación tisular y a sus propiedades inmunomoduladoras, el CMA puede disminuir la actividad fibroblástica e inflamatoria que subyace en el SSJ, ayudando a reducir la dosis de corticoides tópicos en el tratamiento crónico^{8,9}.

Conclusiones

El SSJ y la NET son una patología cutáneo-mucosa que conlleva complicaciones crónicas en la superficie ocular causadas por secuelas cicatriciales e inflamación persistente, que pueden desencadenar la queratinización de la superficie ocular en los casos más severos.

Tras las medidas de soporte vital en la fase aguda, el tratamiento oftalmológico precoz es un pilar fundamental para reducir las secuelas a largo plazo. Se ha demostrado que el TMA precoz en casos severos reduce las complicaciones crónicas^{1,5}. Dado que esta patología se caracteriza por una inflamación persistente de la superficie ocular y el uso crónico de corticoides tópicos

puede conllevar efectos adversos, el tratamiento con CMA podría suponer una nueva alternativa de tratamiento conservador en estos pacientes.

Conflicto de interés

Los autores declaran la ausencia de financiación y la ausencia de conflictos de interés.

Bibliografía

1. Saeed HN, Chodosh J. Ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and their management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(6):522-9. doi:10.1097/ICU.0000000000000312
2. Chang VS, Chodosh J, Papaliadis GN. Chronic Ocular Complications of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: The Role of Systemic Immunomodulatory Therapy. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(1-2):178-87. doi:10.3109/08820538.2015.1114841
3. Gregory DG. New Grading System and Treatment Guidelines for the Acute Ocular Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1653-8. doi:10.1016/j.ophtha.2016.04.041
4. Jain R, Sharma N, Basu S, et al. Stevens-Johnson syndrome: The role of an ophthalmologist. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(4):369-399. doi:10.1016/j.survophthal.2016.01.004
5. Yang Y, Fung SSM, Chew H, Mireskandari K, Ali A. Amniotic membrane transplantation for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: the Toronto experience. *Br J Ophthalmol*. 2020;bjophthalmol-2020-316056. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316056
6. John T, Foulks GN, John ME, Cheng K, Hu D. Amniotic membrane in the surgical management of acute toxic epidermal necrolysis. *Ophthalmology*. 2002;109(2):351-60. doi:10.1016/s0161-6420(01)00900-9
7. Ueta M. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(3):285-91. doi:10.1080/1744666X.2020.1729128
8. Bonci P, Bonci P, Lia A. Suspension made with amniotic membrane: clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(4):441-5
9. Murri MS, Moshirfar M, Birdsong OC, Ronquillo YC, Ding Y, Hoopes PC. Amniotic membrane extract and eye drops: a review of literature and clinical application. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1105-12. Published 2018 Jun 18. doi:10.2147/OPHT.S165553