

Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica asociado al uso de lamotrigina: reporte de casos

Leticia Huarte^a, Verónica E. Balmaceda^b, Virginia Mascazzini^a, Liliana Abuin^a

^a Servicio de Oftalmología del Hospital Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

^b Centro Médico de Ojos, La Plata, Argentina.

Recibido: 5 de julio de 2018.

Aprobado: 11 de abril de 2019.

Correspondencia

Dra. Leticia Huarte
Calle 8 núm. 16½
(1900) La Plata, Buenos Aires
cemedojos@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2019; 12 (4): 184-188.

Resumen

Objetivo: Presentar una serie de casos de reacción cutánea severa y compromiso ocular secundario al uso de lamotrigina.

Serie de casos: Se presentan cuatro mujeres con antecedente de epilepsia o trastorno bipolar tratados con lamotrigina y posterior aparición del síndrome de Stevens Johnson. En todos los casos las pacientes tuvieron baja visión y se requirió tratamiento farmacológico tópico y sistémico inmunosupresor, además de procedimientos quirúrgicos de superficie para tratar la patología ocular.

Conclusión: La lamotrigina utilizada en el tratamiento de la epilepsia puede inducir severa afectación inmunológica con gran reacción en la superficie ocular.

Palabras clave: lamotrigina, síndrome de Stevens Johnson, conjuntivitis cicatricial, inmunología ocular.

Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with lamotrigine use

Abstract

Objective: To present a case series of severe cutaneous reaction and ocular involvement secondary to lamotrigine use.

Case series: The cases of four women with a history of epilepsy or bipolar disorder treated with lamotrigine who subsequently developed Stevens Johnson syndrome, are described here. Since in all cases patients had low vision, topical and systemic immunosuppressive pharmacotherapy was required, in addition to surface surgical reconstruction to treat the ocular disease.

Conclusion: Lamotrigine, a drug used in the treatment of epilepsy, may induce severe immunologic reactions, with great ocular surface involvement.

Key words: lamotrigine, Stevens Johnson syndrome, cicatricial conjunctivitis, ocular immunology.

Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica associados ao uso de lamotrigina

Resumo

Objetivo: Apresentar uma série de casos de reação cutânea severa e compromisso ocular secundário ao uso de lamotrigina.

Série de casos: Apresentam-se quatro mulheres com antecedente de epilepsia ou transtorno bipolar tratados com lamotrigina e posterior aparição da síndrome de Stevens Johnson. Em todos os casos as pacientes tiveram baixa visão e se requereu tratamento farmacológico tópico e sistêmico imunossupressor, além de procedimentos cirúrgicos de superfície para tratar a patologia ocular.

Conclusão: A lamotrigina utilizada no tratamento da epilepsia pode induzir severa afetação imunológica com grande afetação na superfície ocular.

Palavras chave: lamotrigina, síndrome de Stevens Johnson, conjuntivite cicatricial, imunologia ocular.

Introducción

La lamotrigina (LTG) es una feniltriazina usada como medicamento psicotrópico, especialmente para el tratamiento de la epilepsia (con características semejantes a la fenitoína) y el trastorno bipolar (al ser utilizado como estabilizador del ánimo). Pertenece al grupo de fármacos que

potencian la inhibición mediada por los canales de sodio y actúan así en la prevención de descargas neuronales recurrentes¹.

En los pacientes que reciben psicotrópicos, las reacciones cutáneas adversas son frecuentes. Se pueden clasificar como leves (prurito, exantema, urticaria, angioedema, fotosensibilidad, cambios en la pigmentación de la piel y alopecia) o severas (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS, vasculitis, eritrodermia y eritema nodoso). Al ser el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) las más importantes —con tasas de muerte que alcanzan el 30%¹—, ambas comparten la fisiopatogenia: se caracterizan por presentar lesiones cutáneas que resultan del desprendimiento de la unión dermoepidérmica tanto de la piel como de los epitelios extracutáneos y de las membranas mucosas (oral, nasal, ocular, vaginal, uretral, gastrointestinal y respiratoria); pero se diferencian en el grado de compromiso de la superficie corporal total. En el caso de la NET es mayor al 30% y el SSJ es menor del 10%, teniendo algún grado de superposición para cualquiera de los dos diagnósticos si el compromiso está entre el 10% y el 30%².

Entre el 69% y el 81% de los pacientes con SSJ y el 50% y 67% de los pacientes con NET presentan daño ocular³. Se observan desde cuadros leves de conjuntivitis, edema palpebral, eritema, costras, pseudomembranas y erosión corneal, hasta —en los casos más severos— lesiones cicatrizantes, simbléfaron y ulceración corneal persistente. En estos pacientes, las secuelas son considerables y derivan de la fibrosis y la retracción conjuntival: triquiiasis, distriquiiasis, simbléfaron-anquilobléfaron, entropión-ectropión, oclusión del punto lagrimal, o del daño específico sobre la población de células madre del limbo. La disminución de la agudeza visual suele ser severa y se produce un deterioro marcado de la calidad de vida. En ocasiones requieren complejas intervenciones quirúrgicas para restablecer la anatomía de la superficie ocular.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es presentar una serie de casos de Stevens Johnson donde el antecedente del consumo de lamotrigina

para el tratamiento de la epilepsia o trastorno bipolar fue el denominador común.

Serie de casos

Caso 1

Paciente de sexo femenino, de 28 años, derivada en enero del 2016 por el compromiso ocular en contexto de NET. Como antecedentes generales refería el uso de lamotrigina para el tratamiento de su trastorno bipolar. Una vez superado su cuadro sistémico, se diagnosticó compromiso ocular severo y fue solicitada su evaluación oftalmológica. Al examen la paciente presentaba intensa fotofobia, dolor y gran limitación para desenvolverse de manera autónoma. AV OD 1/10 sc OI VCD; en ambos ojos, queratitis universal y simbléfaron con epitelización de los puntos lagrimales. Se inició tratamiento inmunosupresor local (con ciclosporina tópica 0,05% cada 12 horas) y corticoterapia local controlada (loteprednol 0,2% cada 4 horas). Se solicitó apoyo a sus médicos tratantes para la instauración de tratamiento corticoideo sistémico (meprednisona 1 mg/kg/día inicial con descenso gradual) por un periodo corto para lograr “el enfriamiento” de la afectación ocular (en ese momento la enfermedad sistémica se encontraba en remisión). Posterior a ello, se realizó injerto de membrana amniótica tricapa en ambos ojos y colocación de *punctum plug* perforado en OD.

Caso 2

Paciente de sexo femenino, de 42 años, derivada en noviembre del 2016, que presentaba síndrome de Stevens Johnson. Como antecedentes refería el uso de lamotrigina para el tratamiento de su epilepsia. AV OD 1/10 sc OI 2/10 sc. Presentaba en ambos ojos, queratitis universal, leucoma central en OD. Previamente se le habían realizado dos injertos de membrana amniótica en ambos ojos; a pesar de tal procedimiento la superficie ocular continuaba desequilibrada, por lo que se decidió iniciar tratamiento local con suero autólogo (20% cada 4 horas). No consta

en los registros seguimiento porque la paciente se mudó a otra localidad.

Caso 3

Paciente de sexo femenino, de 18 años, oriunda de la provincia de Chaco. Se presentó a la consulta en septiembre del 2017 con compromiso ocular severo por síndrome de Stevens Johnson diagnosticado en 2010. Refería como antecedente el tratamiento con lamotrigina por epilepsia. AV AO visión cuenta dedos. Presentaba en ambos ojos: queratinización de la superficie con acortamiento de fondos de saco y entropión. Se realizó injerto de membrana amniótica y fractura tarsal en ambos ojos.

Caso 4

Paciente sexo femenino de 22 años acude en julio de 2017 por compromiso ocular severo por síndrome de Steven Johnson diagnosticado en el año 2016, secundario al uso de lamotrigina por epilepsia. AV OD 2/10 sc OI 1/10 sc. Al examen se evidencia importante alteración de la superficie ocular, epitelización de puntos lagrimales, acortamiento de fondos de saco en ambos ojos. Se inició un tratamiento inmunosupresor local (ciclosporina tópica 0,05% dos cada 12 horas) y luego se realizó injerto de membrana amniótica y se colocaron *punctum plugs* perforados en ambos ojos.

Discusión

La lamotrigina es un fármaco psicotrópico utilizado en el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar¹. La frecuencia informada de compromiso mucocutáneo grave en adultos que la utilizan como terapia adyuvante en epilepsia es del 0,3%. En ensayos clínicos que estudiaron este medicamento para el tratamiento del trastorno bipolar y de otros desórdenes, el 0,08% de los adultos que lo recibieron como monoterapia desarrollaron erupciones⁴. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de 2 a 8 semanas de tratamiento. Numerosos informes de casos han

descrito SSJ y NET en pacientes adultos que recibieron lamotrigina como terapia antiepiléptica; sin embargo, los informes de estas reacciones dermatológicas en pacientes con trastorno bipolar son escasos.

Se ha descrito además la asociación entre el alelo HLA B 1502 y SSJ por lamotrigina. La presencia de este alelo en pacientes bajo tratamiento con esta droga aumenta el riesgo de desarrollo de SSJ y NET en 4.98 veces⁵. Las erupciones idiosincráticas de piel no son infrecuentes durante el tratamiento con lamotrigina⁶. Las reacciones adversas cutáneas retardadas se caracterizan por respuestas inmunes idiosincráticas mediadas por células T. Abarca un amplio espectro de enfermedades que incluyen SSJ, NET, pustulosis eritematosa generalizada aguda y DRESS⁷.

Su farmacocinética consta de absorción completa por el tubo digestivo y metabolismo por glucoronidación por acción de la uridina-difosfato glucoronil transferasa (UGT), con una vida media plasmática de una sola dosis de casi 24 horas. Las concentraciones de lamotrigina disminuyen cuando se combina con otros anticonvulsivantes (como la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona), ya que inducen a la UGT y aumentan al combinarse lamotrigina con ácido valproico, que inhibe a la UGT de forma competitiva y genera así menor aclaramiento renal de la droga¹. El SSJ y la NET son complicaciones potencialmente amenazantes para la vida y dejan graves secuelas sistémicas. El compromiso ocular es variable, pudiendo dejar secuelas considerables con disminución severa de la agudeza visual y deterioro marcado de la calidad de vida de los pacientes.

Resulta interesante destacar que, si bien en este trabajo, donde de forma secundaria a una respuesta inmune inducida por la lamotrigina se generaron severos cuadros sistémicos con afectación de la superficie ocular, esta droga también se ha postulado como eficaz en el tratamiento coadyuvante sistémico en cuadros de ojo seco y dolor ocular crónico⁸. Ambos datos, que parecieran contradictorios, resaltan que posiblemente su utilización terapéutica en superficie ocular deba ser cuidadosamente estudiada y de ser posible evaluar previo al tratamiento el perfil genético

del paciente (por su relación con el HLA B1502), aunque este dato posiblemente sea diferente en distintas regiones del mundo.

La difusión de casos como los arriba mencionados son importantes, ya que atender la severidad de la afectación sistémica es cardinal para salvar la vida de los pacientes. Sin embargo, no se debe olvidar la posibilidad de aparición del cuadro ocular, que está presente en un gran número de estos pacientes y que usualmente pasa a un segundo plano donde, si el inicio de tratamiento ocular es tardío, podrá ser inefectivo o de peor pronóstico si se lleva a cabo cuando la afectación inmunológica ha destruido células madre.

Finalmente, es de resaltar la escasa cantidad de trabajos similares al presente en la Argentina, donde se relacione la aparición del síndrome de Stevens Johnson con el tratamiento previo para la epilepsia con lamotrigina. Se debe destacar el papel de las reacciones adversas en el tratamiento con este medicamento y cabe considerar si es ésta una droga segura para el empleo como psicotrópico (e incluso tratamiento del dolor ocular crónico) o si será necesario buscar nuevas alternativas de tratamiento para las patologías en las que se utiliza.

Referencias

1. Paez HA, Siabato R. Reacciones cutáneas severas secundarias al uso de lamotrigina. *Acta Neurol Colomb* 2014; 30: 128-33.
2. Chamorro Noceda LA, Avalos Morínigo E, Vega LM, Rojas de Recalde L, Morel Z, Palacios de Giménez M. Síndrome DRESS y necrólisis epidérmica tóxica por el uso de lamotrigina: a propósito de dos casos. *Pediatría (Asunción)* 2014; 41: 131-8.
3. Gregory DG. The ophthalmologic management of acute Stevens-Johnson syndrome. *Ocul Surf* 2008; 6: 87-95.
4. Hilas O, Charneski L. Lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 273-5.
5. Zeng T, Long YS, Min FL, Liao WP, Shi YW. Association of HLA-B*1502 allele with lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome and

toxic epidermal necrolysis in Han Chinese subjects: a meta-analysis. *Int J Dermatol* 2015; 54: 488-93.

6. Sogawa R, Mochinaga S, Inaba T *et al.* Safety of long-term use of lamotrigine for the treatment of psychiatric disorders. *Clin Neuropharmacol* 2016; 39: 295-8.

7. Jha KK, Chaudhary DP, Rijal T, Dahal S. Delayed Stevens–Johnson syndrome secondary to

the use of lamotrigine in bipolar mood disorder. *Indian J Psychol Med* 2017; 39: 209-12.

8. Galor A, Small L, Feuer W, Levitt RC, Sarantopoulos KD, Yosipovitch G. The relationship between ocular itch, ocular pain, and dry eye symptoms (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2018; 115: T5.