

Asociación entre el síndrome de Stevens-Johnson y el uso de carbamazepina

Guillermo Badía, Martín Balbarrey, Martín Battauz, María Eugenia Bertorello, Marian Gumiy, Carolina Reyt, Fernando Roman, Adrián Ortiz

Hospital Provincial Dr. José María Cullen, Santa Fe, Argentina.

Recibido: 14 de julio de 2018.

Aprobado: 19 de diciembre de 2018.

Correspondencia

Dr. Martín Balbarrey
Hospital Dr. José María Cullen
Av. Gdor. Freyre 2150,
S3000EOZ Santa Fe
Teléfono: 0342 457-3340
martinbalba@hotmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2019; 12 (2): 74-80.

Agradecimiento

Al Dr. Rodrigo M. Torres por su guía e infinita paciencia.

Resumen

Objetivo: Revisar y presentar una serie de casos del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) secundario al uso de carbamazepina.

Serie de casos: Se realizó una revisión y se consideraron todos los pacientes que padecieron SSJ entre septiembre del 2016 y septiembre del 2018. Se encontraron seis casos de los cuales cuatro fueron secundarios al uso de carbamazepina y el resto a otras causas. Los pacientes registrados fueron tres varones y una mujer de 15, 17, 27 y 32 años, con ingreso hospitalario por afectación general, acentuada en piel y ojos, y su expresión clínica: SSJ. Fue notoria la asociación con el uso de carbamazepina, fármaco que se suspendió de inmediato. En todos los casos la terapéutica fue la inmunoterapia sistémica y el tratamiento oftalmológico local que consistió en la instilación de lubricantes, antibióticos tópicos y antiinflamatorios.

Conclusiones: Existe una clara asociación entre el SSJ y el uso de anticonvulsivantes, en especial la carbamazepina,

Palabras clave: síndrome de Stevens-Johnson, carbamazepina, inmunología, conjuntivitis cicatricial, necrosis epidérmica.

Association between Stevens-Johnson syndrome and carbamazepine use

Abstract

Objective: To assess and present a case series of Stevens-Johnson syndrome (SJS) secondary to the use of carbamazepine.

Case series: We conducted an assessment of patients diagnosed with this syndrome between September 2016 and September 2018, with consideration of all of them. Six total cases were found, of which four were secondary to carbamazepine use, while the syndrome was due to other causes in the rest of them. Three male and one female patients were recorded, of 15, 17, 27 and 32 years of age upon admission to hospital due to general involvement —more marked in skin and eyes— and their clinical expression: SJS. The association with carbamazepine use, which was discontinued immediately, was evident. All cases were treated with systemic immunotherapy and local ophthalmologic therapy involving instillation of lubricants, topical antibiotics and anti-inflammatory eyedrops.

Conclusions: There is a clear association between SJS and use of anticonvulsants, particularly, of carbamazepine.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, carbamazepine, immunology, cicatricial conjunctivitis, epidermal necrosis.

Associação entre a síndrome de Stevens-Johnson e o uso de carbamazepina

Resumo

Objetivo: Revisar e apresentar uma série de casos da síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) secundário ao uso de carbamazepina.

Série de casos: Realizou-se uma revisão e se consideraram todos os pacientes que padeceram esta síndrome entre setembro de 2016 e setembro de 2018. Encontraram-se seis casos dos quais quatro foram secundários ao uso de carbamazepina e o resto a outras causas. Os pacientes registrados foram três homens e uma mulher de 15, 17, 27 e 32 anos, com admissão hospitalar por afecção geral —acentuada na pele e nos olhos— e sua expressão clínica: o SSJ. Foi notória a associação com o uso de carbamazepina, fármaco que foi suspenso imediatamente. Em todos os casos a terapêutica foi a imunoterapia sistêmica e o tratamento oftalmológico local que consistiu na instilação de lubrificantes, antibióticos tópicos e anti-inflamatórios.

Conclusões: Existe uma clara associação entre o SSJ e o uso de anticonvulsivantes, em especial a carbamazepina.

Palavras chave: síndrome de Stevens-Johnson, carbamazepina, imunologia, conjuntivite cicatricial, necrose epidérmica.

Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson (ectodermosis erosiva plurifocalis, erythema multiforme exudatorum, erythema bullosum malignus) es una enfermedad grave, a menudo fatal¹. Ha sido considerada como un tipo de eritema multiforme con una característica presentación inflamatoria aguda². La originan reacciones de hipersensibilidad que afectan la piel y las membranas mucosas³. Puede inducirse por muchos factores precipitantes, desde fármacos hasta microorganismos infecciosos⁴.

Sus manifestaciones clínicas pueden estar constituidas a nivel cutáneo por lesiones similares a las del herpes simple alrededor de la boca, los genitales y otras áreas del tegumento cutáneo⁵. También puede presentar afección ocular que comienza con edema, eritema y formación de costras en los párpados. La conjuntiva palpebral se vuelve hiperémica y pueden aparecer vesículas o ampollas distintas⁶.

En muchos casos se manifiesta una conjuntivitis concomitante que se caracteriza por secreción acuosa con hebras mucoides. Se puede desarrollar una infección secundaria, más comúnmente con especies de *Staphylococcus*⁷.

En casos severos, una conjuntivitis membranosa o pseudomembranosa puede resultar de la coalescencia de fibrina y restos celulares necróticos. La formación de simbléfaron puede ocurrir con conjuntivitis pseudomembranosa severa. La afectación corneal primaria y la iritis son manifestaciones oculares poco frecuentes del síndrome de Stevens-Johnson⁸.

En este trabajo el objetivo es revisar la presentación clínica y el manejo terapéutico del SSJ en tres casos donde existió como denominador común el antecedente del consumo de carbamazepina.

Serie de casos

A continuación se describirán los casos documentados y evaluados entre septiembre de 2016



Figura 1. Lesiones costrosas y ulceradas que afectan la cara en toda su extensión.

y septiembre de 2018 en el Hospital Provincial J. M. Cullen de la ciudad de Santa Fe, Argentina.

Caso clínico 1

Paciente de 32 años, fumador, etilista, epiléptico, medicado con carbamazepina. Luego de tres semanas de tratamiento con dosis de 600 mg/día comenzó con cuadro de *rush* generalizado y fiebre. Ingresó al nosocomio por sospecha de infección sistémica.

En el examen físico se constataron vesículas y costras hemorrágicas de los labios, cara y resto del cuerpo (fig. 1). Lesiones purpúreas y necróticas que afectaron a las extremidades (brazo derecho y pierna izquierda, cara y tronco).

Luego de 24 horas de su ingreso presentó depresión del sensorio por lo que se lo ingresó a la unidad de cuidados intensivos. Se realizó el diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson.

En el examen oftalmológico se puso de manifiesto la presencia de conjuntivitis papilar con pseudomembranas en tarso superior e inferior y blefaritis. El cuadro oftalmológico se trató con combinados de antibióticos y corticoides (cipro-

floxacina + dexametasona), ungüento tópico de dexpanthenol y lubricantes oculares; se realizaron exámenes diarios, extirpándose las pseudomembranas. El paciente presentó buena evolución del cuadro oftalmológico.

Caso clínico 2

Paciente de 15 años con diagnóstico reciente de epilepsia que comenzó tratamiento con carbamazepina (400 mg/día). Luego tres días de tratamiento ingresó al nosocomio con el siguiente cuadro: lesiones purpúreas y necróticas que afectaron extremidades (brazo derecho e izquierdo) y tronco. También se observaron lesiones ulceradas en área bucal y nasal. Presentó fiebre que no descendía con dipirona.

A nivel oftalmológico se observó queratitis puntata bilateral (fig. 2) con secreciones en fondo de saco conjuntivales (ambos ojos).

Se realizó el diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson, se inició tratamiento con inmunoterapia sistémica y el tratamiento local de las áreas afectadas (ungüentos de corticoides y antibióticos).

El cuadro oftalmológico se trató con combinados de antibióticos y corticoides (ciprofloxacina + dexametasona), ungüento tópico de dexpanthenol y lubricantes oculares; se realizaron exámenes diarios. El paciente presentó buena evolución del cuadro oftalmológico.

Caso clínico 3

Paciente de 27 años que ingresó con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson. Era epiléptico y le habían rotado su medicación: de lamotrigina a carbamazepina (800 mg/día) (había sido tratado con lamotrigina durante tres años). Una semana después comenzaron a aparecer lesiones en la mucosa oral que se extendieron a la piel en los días siguientes.

Al momento de su ingreso ya presentaba lesiones eritematopapulosas diseminadas por toda la piel, observándose además lesiones costrosas sangrantes. A nivel ocular presentó conjuntivitis papilar (fig. 3) y queratitis puntata bilateral.

El cuadro oftalmológico se trató con combinados de antibióticos y contriciones (ciprofloxacina



Figura 2. Queratitis puntata superficial producto del Stevens-Johnson.



Figura 3. Conjuntiva papilar y pseudomembrana en conjuntiva bulbar.

+ dexametasona), ungüento tópico de dexpan-
tenol y lubricantes oculares; se realizaron exámenes
diarios. El paciente presentó buena evolución del
cuadro oftalmológico.

Caso clínico 4

Paciente de 15 años que ingresó al nosocomio
con diagnóstico de Stevens-Johnson. Presentaba
antecedentes de bulimia y anorexia, y había
comenzado tratamiento con carbamazepina (200
mg/día) para su cuadro psiquiátrico. Días poste-
riores al inicio del tratamiento presentó lesiones
en mucosa oral y miembros superiores de tipo
papilas y eritema en tronco.

En el examen oftalmológico se constató con-
juntivitis papilar y membranas en tarso (fig. 4).

Se retiró rápidamente el fármaco y el cuadro
oftalmológico se trató con combinados de anti-
bióticos y corticoides (ciprofloxacina + dexame-
tasona), ungüento tópico de dexpan-
tenol y lubricantes oculares; se realizaron exámenes
diarios. El paciente presentó buena evolución del cuadro
oftalmológico.

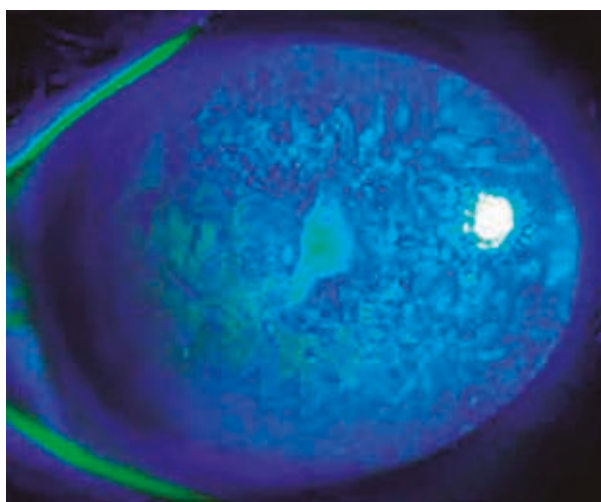


Figura 4. Pseudomembrana tarsal producto de la severa inflamación ocular.

Discusión

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necró-
lisis epidérmica tóxica (NET) son entidades poco
frecuente pero graves. Representan una reacción
inmunológica con extensa necrosis y afectaciones
mucocutáneas en el 90% de los casos.

El SSJ y la NET sólo se diferencian a lo largo de
un espectro de gravedad en base al porcentaje de
superficie corporal involucrada (<10% en el SSJ,
10% a 30% en la superposición SSJ-NET y 30%
en la NET). Hay de 1 a 7 y de 0,4 a 1,5 casos por

millón de personas por año para el SSJ y la NET, respectivamente, con una incidencia aproximadamente igual entre niños y niñas⁹.

La fisiopatología precisa aún no está esclarecida, pero se cree que el daño de la piel resulta de reacciones citotóxicas mediadas por células y en general fármaco-específicas contra los queratinocitos¹⁰.

Dentro de sus causas se encuentran infecciones tales como *Mycoplasma pneumoniae*, virus (*Coxsackie*, *Influenza*, *Epstein-Barr*, *VIH*, *Herpes simple*), bacterias (*Streptococo hemolítico*, grupo A), micobacterias y difteria, rickettsias; varios fármacos (sulfas, ampicilina, penicilina, amoxicilina, cefalosporina, eritromicina, griseofulvina, cloranfenicol, antituberculosos, ciprofloxacina, difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico, alopurinol, naproxeno, ibuprofeno, oxicanes, acetaminofén; algunas vacunas (antivaricela, antisarampión y rubéola, antihepatitis B)¹¹.

La carbamazepina (CBZ) es un anticonvulsivante de primera línea ampliamente utilizado en el tratamiento de la epilepsia. También se ha utilizado como medicación psiquiátrica para el tratamiento del desorden bipolar y otros trastornos neurológicos¹². Tiene un índice terapéutico estrecho y exhibe una considerable variabilidad individual¹³. Las reacciones adversas al fármaco, incluidas las reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica¹⁴.

El hallazgo farmacológico más importante está relacionado con la asociación de hipersensibilidad inducida por CBZ con antígenos leucocitarios humanos (alelos HLA de clase I y II)¹⁵.

Las CBZ puede inducir reacciones de diversa gravedad, desde leves erupciones maculopapulares de intensidad creciente hasta síndrome de hipersensibilidad (SHS), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (SSJ)¹⁶.

El tratamiento del SSJ requiere de inmunoterapia sistémica, IGIV entre 250 g/kg/día a 1.5 g/kg/día¹⁷⁻¹⁸ y el tratamiento local de las áreas afectadas (el cuidado de la piel es muy importante y aún es controvertida la debridación; sin embargo algunos autores recomiendan debridar cuando existen áreas afectadas extensas de la piel; se elimina el tejido necrótico y se aplican gasas vaselinadas,

injertos de origen porcino, crioinjertos cutáneos o productos análogos al colágeno¹⁹.

El tratamiento de sostén incluye tratamiento en unidad de cuidados intensivos, accesos venosos, correcciones de electrolitos, mantenimiento de un correcto estado de hidratación, glucemia y función muscular; alimentación por vía oral si las condiciones lo permiten, o uso de sondas nasogástricas, alimentación parenteral, aspiraciones de vías aéreas, intubación endotraqueal²⁰, antimicrobianos de amplio espectro (en la serie de los autores se usó ceftriaxona + vancomicina vía endovenosa)²¹.

En el caso de los ojos, la superficie ocular puede estar seriamente afectada, pudiendo llegar a la ceguera y pérdida del globo ocular por colagenolisis inmunológica, donde la conjuntiva bulbar y tarsal se afectan²², se alteran las células madre del epitelio corneal y desarrollan insuficiencia límica que avanza generando una conjuntivalización de la córnea²³.

Por otro lado, la aparición de sinequias y simbléfaron, junto con la afectación secundaria de la posición de las pestañas²⁴, podrán generar queratitis superficiales, infección corneal secundaria a perforación por el trauma de las pestañas. Por lo cual la superficie ocular está altamente amenazada, tanto por un mecanismo inmunológico intrínseco como por una alteración mecánica estructural secundaria²⁵.

Todos los pacientes fueron tratados con medicación sistémica (cuidados de piel, aciclovir, inmunoglobulina IgG, ceftriaxona y clindamicina) y oftalmológicamente, corticoides²⁶, antibióticos moxifloxacina y ciprofloxacina²⁷, lubricación con gel y colirios²⁸).

Actualmente hay nuevos tratamientos para el síndrome de Stevens-Johnson.

En la etapa aguda de la enfermedad se utiliza la membrana amniótica que resulta eficaz en los primeros días de afección de la superficie ocular²⁴. En la etapa subaguda y crónica, la superficie ocular está comprometida y esto puede provocar ceguera²⁹. Para estos casos existe tratamiento con lentes de contactos esclerales³⁰ que mejoran la terapéutica con respecto de las lentes de contacto tradicionales³¹⁻³²; trasplantes de glándulas salivales para casos de ojo seco extremo³³⁻³⁴; injerto de membranas mucosas, que resulta muy eficiente

en los casos donde existe daño importante de la superficie ocular y otras complicaciones como el simbléfaron²⁵; trasplante alogénico de células limbares, que es útil en casos donde hay deficiencia de células limbares³⁵⁻³⁶.

Para los casos terminales, donde el daño en córnea es irreversible y muchas veces se llega a la ceguera, existen distintos tipos de tratamiento como lo son las queratoprótesis³⁷, las queratoprótesis de Boston³⁸ o las osteo-odonto-queratoprótesis³⁹.

Por lo tanto, tras haber revisado la presente serie de casos y la bibliografía existente, se observa la asociación con el SSJ y el uso de anticonvulsivantes, en especial con la carbamazepina⁴⁰.

Es importante hacer el diagnóstico precoz y retirar el fármaco precozmente para lograr un mejor pronóstico de la patología en cuestión⁴¹.

Referencias

1. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006; 55: 9-16.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS *et al*. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-6.
3. Revuz J, Roujeau JC, Guillaume JC *et al*. Treatment of toxic epidermal necrolysis: Creteil's experience. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1156-8.
4. Jain R, Sharma N, Basu S *et al*. Stevens Johnsons syndrome: the role of an ophthalmologist. *Surv Ophthalmology* 2016; 61: 369-99.
5. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
6. Kashiwagi M, Aihara M, Takahashi Y *et al*. Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. *J Dermatol* 2008; 35: 683-5.
7. Patel TK, Barvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 389-98.
8. Patz A. Ocular involvement in erythema multiforme. *Arch Ophthalmol* 1950; 43: 244-56.
9. Bianchine JR, Macaraeg PV Jr, Lasagna L *et al*. Drugs as etiologic factors in the Stevens-Johnson syndrome. *Am J Med* 1968; 44: 390-405.
10. Chung WH, Hung SI, Yang JY *et al*. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14: 1343-50.
11. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A *et al*. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 35-44.
12. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (Suppl): S1-50.
13. Yukawa E. Investigation of phenobarbital-carbamazepine-valproic acid interactions using population pharmacokinetic analysis for optimization of antiepileptic drug therapy: an overview. *Drug Metabol Drug Interact* 2000; 16: 86-98.
14. Brodie MJ, Dichter MA. Established antiepileptic drugs. *Seizure* 1997; 6: 159-74.
15. Furst SM, Uetrecht JP. Carbamazepine metabolism to a reactive intermediate by the myeloperoxidase system of activated neutrophils. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 1267-75.
16. Krasowski MD. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3: 1909-35.
17. Ahluwalia J, Wan J, Lee DH *et al*. Mycoplasma-associated Stevens-Johnson syndrome in children: retrospective review of patients managed with or without intravenous immunoglobulin, systemic corticosteroids, or a combination of therapies. *Pediatr Dermatol* 2014; 31: 664-9.
18. Aihara M, Kano Y, Fujita H *et al*. ; SJS/TEN Study Group. Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 2015; 42: 768-77.
19. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF *et al*. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 1162-8.

20. Worswick S, Cotliar J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Ther* 2011; 24: 207-8.
21. Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 272-80.
22. Honavar SG, Bansal AK, Sangwan VS, Rao GN. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2000; 107: 975-9.
23. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T *et al.* Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2001; 108: 1569-74.
24. Gregory DG. Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011; 118: 908-14.
25. Iyer G, Pillai VS, Srinivasan B *et al.* Mucous membrane grafting for lid margin keratinization in Stevens-Johnson syndrome: results. *Cornea* 2010; 29:146-51.
26. Shammas MC, Lai EC, Sarkar JS *et al.* Management of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis utilizing amniotic membrane and topical corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 203-13.
27. Robertson SM, Curtis MA, Schlech BA *et al.* Ocular pharmacokinetics of moxifloxacin after topical treatment of animals and humans. *Surv Ophthalmol* 2005; 50 Suppl 1: S32-45.
28. Kompella VB, Sangwan VS, Bansal AK *et al.* Ophthalmic complications and management of Stevens-Johnson syndrome at a tertiary eye care centre in south India. *Indian J Ophthalmol* 2002; 50: 283-6.
29. Tan DT, Tay AB, Theng JT *et al.* Keratoprosthesis surgery for end-stage corneal blindness in Asian eyes. *Ophthalmology* 2008; 115: 503-10.
30. Jacobs DS. Update on scleral lenses. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 298-301.
31. Rathi VM, Mandathara PS, Dumpati S *et al.* Boston ocular surface prosthesis: an Indian experience. *Indian J Ophthalmol* 2011; 59: 279-81.
32. Rosenthal P, Cotter J. The Boston scleral lens in the management of severe ocular surface disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16: 89-93.
33. Falcinelli GC, Missiroli A, Petitti V *et al.* Osteo-odonto-keratoprosthesis up-to-date. Blodi F *et al.* (eds.). *Acta XXV Concilium Ophthalmologicum: proceedings of the XXVth International Congress of Ophthalmology, held in Rome, Italy, May 4-10, 1986.* Amstelveen: Kugler; Milano: Ghedini, 1988, v. 2, p. 2772-6.
34. Sieg P, Geerling G, Kosmehl H *et al.* Microvascular submandibular gland transfer for severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 554-60; discussion 61-2.
35. Cauchi PA, Ang GS, Azuara-Blanco A, Burr JM. A systematic literature review of surgical interventions for limbal stem cell deficiency in humans. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 251-59.
36. Zhao Y, Ma L. Systematic review and meta-analysis on transplantation of ex vivo cultivated limbal epithelial stem cell on amniotic membrane in limbal stem cell deficiency. *Cornea* 2015; 34: 592-600.
37. Liu C, Tighe B. Striving for the perfect keratoprosthesis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 3-4.
38. Sayegh RR, Ang LP, Foster CS, Dohlman CH. The Boston keratoprosthesis in Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 438-44.
39. Strampelli B, Valvo A, Tusa E. Osteo-odonto-cheratoprotesi in un caso trattato per anchiloblefaron e simblerafon totale. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1965; 91: 462-79.
40. Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1644-6.
41. Arstikaitis MJ. Ocular aftermath of Stevens-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 376-9.