

Enfermedad de Hailey-Hailey y tacrolimus: Reporte de caso

Hailey-Hailey disease and tacrolimus: case report

Magally Núñez¹, Juan José Iglesias²

RESUMEN

La enfermedad de Hailey-Hailey es una enfermedad ampollar poco frecuente y recurrente. Existen múltiples terapéuticas para esta patología, siendo agentes de primera línea los antibióticos, corticoides y antifúngicos tópicos y orales. Se describe el caso de una mujer de 37 años de edad, que presenta placas erosivas y verrugosas en zonas intertriginosas de 15 años de evolución; con buena respuesta terapéutica a tacrolimus 0,1%.

PALABRAS CLAVE. Pénfigo crónico benigno familiar, acantolisis suprabasal, tacrolimus.

ABSTRACT

The Hailey-Hailey disease is a rare disease and recurrent blistering. There are many therapies for this condition, with first-line agents antibiotics, corticosteroids and topical and oral antifungal. We describe the case of a 37 year old having erosive and warty plaques in intertriginous areas 15 years of evolution, with good therapeutic response to tacrolimus 0,1%.

KEY WORDS. Familial benign chronic pemphigus, suprabasal acantholysis, tacrolimus.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hailey-Hailey (EHH) o pénfigo crónico benigno familiar es una genodermatosis autosómica dominante, rara, suele manifestarse en la edad adulta,¹ que afecta a ambos sexos por igual.²

Compromete de forma preferencial a los pliegues, tales como cuello, axilas, región inguinal y perianal; otras

localizaciones menos frecuentes son: tronco, piel cabelluda, uñas, e incluso se han descrito casos de eritrodermia por EHH.¹⁻³ Aunque excepcional, puede existir afectación de mucosas (vaginal, oral, surco balanoprepucial, labios mayores, conjuntiva y esófago).^{1,2} Morfológicamente se evidencian placas eritematosas de borde circinado que contiene vesículas, pústulas y escamocostras; en el centro de la lesión se forman también vesículas de pequeño tamaño que se rompen fácilmente dejando una superficie erosiva y exudativa con signo de Nikolsky positivo.^{1,2} Los pacientes refieren prurito, quemazón o dolor y se quejan de que las zonas afectadas desprenden mal olor. El diagnóstico definitivo solo se obtiene por biopsia.¹

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años, natural de Santo Domingo (provincia Santo Domingo de los Tsáchilas, Ecuador), ama de casa, sin antecedentes patológicos personales de importancia; refiere que la madre y sus dos hermanas tienen patología dermatológica similar. Consulta por lesiones de 15 años de evolución, localizadas en pliegues, acompañadas de dolor, prurito moderado y olor fétido.

1. Médica Dermatóloga Devengante de Beca del Hospital Dr. Gustavo Domínguez Z.
2. Médico Patólogo del Hospital Dr. Gustavo Domínguez Z.
Hospital Dr. Gustavo Domínguez Zambrano
hospitalgustavodominguez@yahoo.es



Figura 1. Placa eritematosa y erosionada en cuello.

Examen físico

Paciente en buen estado general, con obesidad mórbida. Presenta dermatosis localizada en cuello y axilas, caracterizada por la presencia de placas eritematosas,

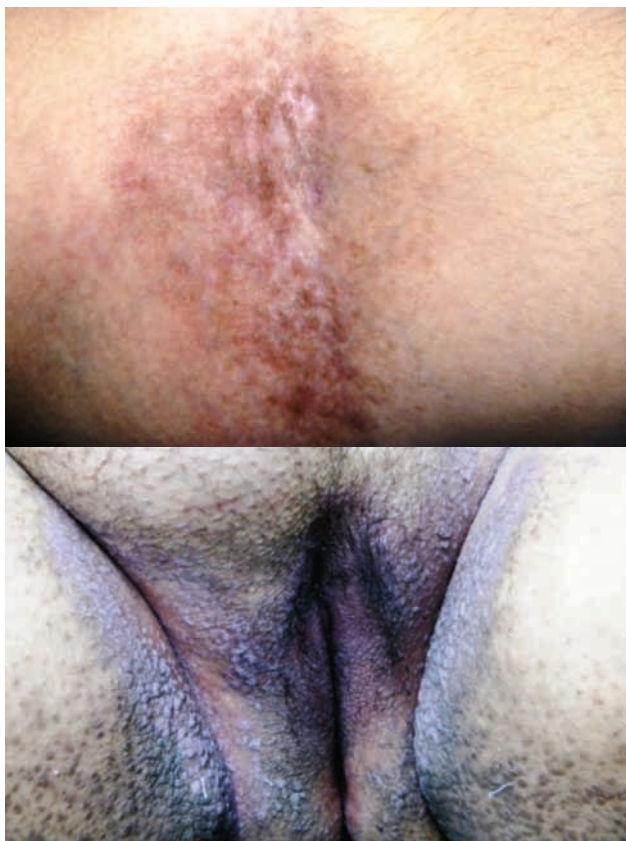


Figura 2. Placa erosiva y verrugosa en fosa antecubital y región inguino genital.

erosivas, que se extienden periféricamente con un borde circinado; además en pliegue submamario, fosas antecubitales y región inguinogenital, se observan pápulas verrugosas e hipercrómicas que confluyen en placas (Figuras 1 y 2). Signo de Nikolsky positivo. Las uñas, mucosas ocular, bucal y genital no presentaron ninguna alteración.

Se realizaron exámenes hematológicos y bioquímicos, exceptuando la dislipidemia; el resto de resultados fueron normales. Fue referida al servicio de Medicina Interna y Nutrición para tratamiento de comorbilidades.

El estudio histopatológico de piel de cuello informó epidermis con ampolla intraepidérmica suprabasal, el techo está conformado por varias hileras de queratinocitos unidos parcialmente, que determinan imagen típica de ‘pared de ladrillos delapidada’, las papilas dérmicas están revestidas por una o dos hileras de células. En el interior de la ampolla se observa células acantolíticas. La dermis se presenta edematosa, congestiva y muestra un moderado infiltrado inflamatorio (Figura 3).

En base a los hallazgos clínicos e histopatológico, se integró el diagnóstico de EHH y se prescribió fluconazol, cefalexina oral y corticoide más ácido fusídico tópico por 7 días. Una semana más tarde se continúa tratamiento con tacrolimus al 0,1% ungüento dos veces al día, con mejoría progresiva de las lesiones durante 4 meses (Figura 4). Posteriormente

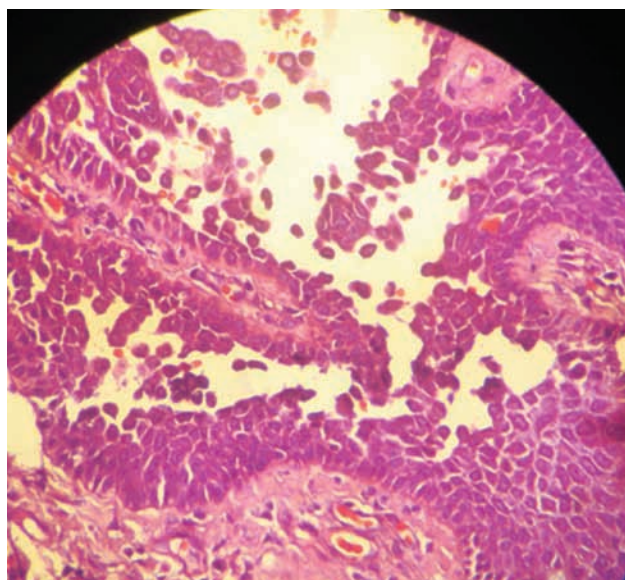


Figura 3. Hendiduras y ampolla intraepidérmica secundaria a acantólisis suprabasal. Nótese desaparición de los puentes intercelulares.



Figura 4. Luego de tratamiento con tacrolimus.

la paciente no acude a controles subsecuentes por cambio de domicilio.

DISCUSIÓN

El defecto genético responsable de la EHH se localiza en el cromosoma 3q21-q24, y se debe a mutaciones del gen ATP2C1 que codifica la proteína SPCA1, la cual constituye una bomba de calcio y magnesio del aparato de Golgi de la célula.² El calcio a su vez participa en la formación de las cadherinas (moléculas de adhesión intraepidérmica),⁴⁻⁶ esta mutación genera un defecto generalizado en la adhesión de los queratinocitos (explica la acantólisis), la que permanece normalmente subclínica y solo se pone de manifiesto tras determinados estímulos físicos externos como fricción, luz ultravioleta, quemadura o congelación.¹

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial se lo debe realizar con candidiasis, psoriasis inversa, tiña, infección por virus herpes simple, intertrigo o dermatitis de

contacto.⁷ Histológicamente, la EHH debe diferenciarse del pénfigo vulgar, enfermedad de Darier y de la enfermedad de Grover, ya que en estos tres procesos también existe acantólisis suprabasal con proliferación ascendente de vellosidades en las ampollas.⁸

No existe una terapéutica específica ni profilaxis efectiva para este trastorno;⁷ sin embargo al estar exacerbada por estímulos como el calor, sudor, fricción e infecciones secundarias, una de las medidas terapéuticas consiste en controlar y minimizar estos factores.¹

La mayoría de pacientes responden al tratamiento tópico con corticosteroides, antibióticos y antifúngicos, pues combate la frecuente sobreinfección asociada y así reduce el mal olor que desprenden las lesiones.⁴

Para casos recalcitrantes a pesar del tratamiento tópico, los tratamientos utilizados son múltiples, incluyendo dapsona, vitamina E, etretinato, talidomida, metotrexato, ciclosporina, corticoides sistémicos, PUVA, y tacalcitol, pero los resultados han sido irregulares y difíciles de valorar debido a la posibilidad de remisiones espontáneas.^{1,9}

Durante los últimos años, tacrolimus y pimecrolimus han sido estudiados, mostrando un efecto clínico favorable a corto y largo plazo en pacientes con dermatitis atópica y, consecuentemente, estas moléculas han ganado reconocimiento como buenos inmunomoduladores tópicos.⁹ El tacrolimus que actúa como inhibidor de la calcineurina citoplasmática y supresor de la función de linfocitos T, que a su vez, participan y mantienen el proceso inflamatorio; ha sido considerado como una nueva opción terapéutica para la EHH.⁹ El tacrolimus 0,1% ungüento puede ser usado solo o combinado con antibióticos, o corticoides tópicos, en la mayoría de ellos con resultados satisfactorios⁽¹⁰⁾. En la literatura revisada se reportan varios casos tratados con inmunomoduladores tópicos; en este sentido, Galarza y col. publican el caso clínico de una mujer de 77 años de edad, con lesiones en pliegues desde hace 17 años; confirman el diagnóstico de EHH e inician terapia con tacrolimus 0,1% ungüento dos aplicaciones al día, notando mejoría progresiva en las ocho semanas siguientes al tratamiento.¹⁰ Tchernev y col. describen a un paciente de 51 años de edad, con lesiones cutáneas localizadas en la región axilar e inguinal desde los 18 años de edad; le administran terapia antibiótica específica y cuatro días después inician pimecrolimus tópico dos veces al día, dando lugar a una mejora significativa y rápida del cuadro clínico.⁹ Rocha y col. detallan el cuadro clínico de una mujer de 60 años de edad con EHH, quien fue tratada con tacrolimus 0,1%, aplicado dos veces al día, con remisión total de su dermatosis a las 4 semanas y permaneció asintomática tras 10 meses de

seguimiento.¹¹ Reuter y col. ponen a prueba a tacrolimus tópico en un paciente con EHH de varios años de evolución, y después de solo cinco días de tratamiento la mejoría fue evidente, luego de cuatro semanas de tratamiento el dolor y las erosiones mejoraron significativamente.¹² Persić-Vojinović y col. describen el caso de un hombre de 50 años de edad, con una historia de 16 años de EHH tratado con una combinación de tacrolimus tópico y eritromicina oral con remisión del cuadro clínico tras dos semanas de tratamiento; los autores indican que parecería ser que el tacrolimus y la eritromicina juegan un papel considerable en la cicatrización de las lesiones de la enfermedad.¹³ Finalmente, Umar y col. afirman que la aplicación tópica de tacrolimus al 0,1% dos veces al día en las áreas afectadas es una manera eficaz de controlar los síntomas de la EHH, y que en los pacientes con brotes frecuentes a pesar del tratamiento supresor con tacrolimus, recomiendan alternar tacrolimus con propionato de clobetasol al 0,05%, cada 6 semanas.¹⁴

La eficacia de tacrolimus sugiere entonces que la inmunidad celular juega un rol importante en la patogénesis de la EHH, y que, los mecanismos de acción en esta enfermedad, presumiblemente comprendan la supresión de la transcripción de citocinas y activación de linfocitos.⁽¹⁰⁾

En casos extremos, que no responden a ningún tratamiento se puede recurrir a la extirpación de las zonas afectadas y la aplicación de injertos de piel total, dermoabrasión, vaporización con láser de dióxido de carbono, láser de colorante pulsado, láser de alejandrita de pulso largo con éxito variable.^{1,2,7,15} Se ha descrito también el uso de terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico, aunque su mecanismo no está claro y parece no ser de valor terapéutico;^{2,16} además se recomienda toxina botulínica A intralesional utilizada en dermatología para el tratamiento de determinadas afecciones, en las que la hiperhidrosis forma parte de la patogenia como sucede con la EHH.^{4,17}

CONCLUSIÓN

El interés de presentar este caso clínico tiene dos objetivos: describirlo ante el escaso número de reportes de esta dermatosis en nuestro país; y segundo, aportar a la literatura dermatológica el éxito terapéutico obtenido con tacrolimus tópico en esta patología crónica; evitando así los efectos

indeseables derivados del uso crónico de corticoides tópicos y por consiguiente permitir al paciente con esta condición vivir cómodamente.

Sin olvidar que la eficacia de tacrolimus tópico en la EHH podría proporcionar nuevos conocimientos sobre los mecanismos patogénicos de esta enfermedad y probablemente abra paso a la creación de nuevos medicamentos que mejorarán el efecto terapéutico en esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vélez A, Medina I, Moreno J. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Piel*. 2001;16:272-7.
2. Helm T. Familial Benign Pemphigus (Hailey-Hailey Disease). [en línea]. Medscape: UpToDate; 2012 [accesado 17 de abril de 2013]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1063224-overview#showall>
3. Marsch WC, Stüttgen G. Generalized Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol*. 1978;99:553-60.
4. Sánchez M, Pérez J, Lázaro A, Pilar M, Carapeto F. Enfermedad de Hailey-Hailey y modalidades terapéuticas. *Med Cutan IberLat Am*. 2005;33(2):83-90.
5. Rodríguez M, Ramos A, Sánchez D. Pénfigo benigno familiar. *Rev Cent Derm Pascua*. 2009;18(1):25-30.
6. Rueda X, Amaya A. Enfermedad de Hailey Hailey. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008;16(1):38-9.
7. Ponce M, Mendoza R, Paredes G. Enfermedad de Hailey-Hailey: reporte de un caso. *Dermatol Perú*. 2010;20(4):236-9.
8. Weedon D. *Skin pathology*. Hong Kong: Churchill Livingstone 1999; 250-1.
9. Tchernev G, Cardoso JC. Familial benign chronic pemphigus. Report of one case. *Rev Med Chile*. 2011;139: 633-7.
10. Galarza V, Castro E, Muñoz S. Enfermedad de Hailey Hailey y tacrolimus 0.1%: una opción terapéutica. *Folia Dermatol Perú*. 2007;18(2):77-80.
11. Rocha Paris F, Fidalgo A, Baptista J, Caldas LL, Ferreira A. Topical tacrolimus in Hailey-Hailey disease. *Int J Tissue React*. 2005;27(4):151-4.
12. Reuter J, Termeer C, Bruckner-Tuderman L. [Tacrolimus-a new therapeutic option for Hailey-Hailey-disease?]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005; 3(4):278-9.
13. Persić-Vojinović S, Milavec-Pureti V, Dobri I, Rados J, Spoljar S. Disseminated Hailey-Hailey disease treated with topical tacrolimus and oral erythromycin: Case report and review of the literature. *Acta Dermato Venerol Croat*. 2006; 14(4):253-7.
14. Umar SA, Bhattacharjee P, Brodell RT. Treatment of Hailey-Hailey disease with tacrolimus ointment and clobetasol propionate foam. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3(2):200-3.
15. Awadalla F, Rosenbach A. Effective treatment of hailey-hailey disease with a long-pulsed (5 ms) alexandrite laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(4):191-2.
16. Fernandez M, Ryan AM, et al. Experience with photodynamic therapy in Hailey-Hailey disease. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(5):288-90.
17. López-Ferrer A, Alomar A. Toxina botulínica A en el tratamiento del pénfigo benigno familiar. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(6):532-5.

Dirección de correspondencia:
Av. Las Delicias y Yanuncay. Depto. N° 28

Teléfono: 005-93-92869176
magycarpoo40@hotmail.com.

Recibido: 21-05-13
Aceptado: 22-05-13