



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Toxina botulínica A en el tratamiento del pénfigo benigno familiar

A. López-Ferrer* y A. Alomar

Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Pénfigo benigno familiar;
Hailey-Hailey;
Toxina botulínica;
Tratamiento

KEYWORDS

Benign familial pemphigus;
Hailey-Hailey disease;
Botulinum toxin;
Treatment

Resumen El pénfigo benigno familiar (PBF) o enfermedad de Hailey-Hailey es una enfermedad ampollosa poco frecuente que se caracteriza clínicamente por la presencia de erosiones y vesículas, de predominio en flexuras, que cursa en forma de brotes recurrentes para los que se han propuesto múltiples líneas de tratamiento tópicos y sistémicas. Entre los factores inductores o agravantes de los brotes se encuentra la hiperhidrosis, por lo que el tratamiento de ésta será importante para el control de esta enfermedad y evitar la aparición de nuevos brotes. Presentamos el caso de tres pacientes con PBF axilar y/o inguinal que fueron tratados de forma satisfactoria con toxina botulínica subcutánea para el control de su afección.
© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Botulinum Toxin A for the Treatment of Familial Benign Pemphigus

Abstract Familial benign pemphigus or Hailey-Hailey disease is a rare bullous disease that presents clinically with recurrent flares of erosions and vesicles that mainly affect the skinfolds. Many topical and systemic therapies have been proposed. Hyperhidrosis is one of the factors that can trigger or aggravate a flare-up, and its treatment is therefore important for controlling the disease and preventing further episodes. We report 3 patients with axillary and/or inguinal benign familial pemphigus that responded favorably to treatment with subcutaneous botulinum toxin.
© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El pénfigo benigno familiar (PBF) o enfermedad de Hailey-Hailey es una enfermedad ampollar de herencia autosómica dominante que suele afectar las zonas de pliegues¹. La patogenia de esta enfermedad se relaciona con la pérdida de adhesión entre los queratinocitos de la epidermis, dando lugar a erosiones y vesículas de forma recurrente a pesar del

tratamiento. El gen responsable del PBF se denomina ATP2C1 y se localiza en el cromosoma 3q21-24. Este gen codifica para una proteína ATPasa asociada a canales de calcio y manganeso del aparato de Golgi, de modo que alteraciones en esta proteína dan lugar, junto con factores epigenéticos, a la pérdida de la integridad celular epidérmica que tiene lugar en el PBF^{2,3}.

Hasta el momento, han sido muchos los tratamientos tópicos y sistémicos publicados en la literatura para el tratamiento del PBF con el fin de controlar los brotes de la enfermedad, algunos de ellos dirigidos a minimizar los fenómenos agravantes como la hiperhidrosis.

La toxina botulínica tipo A es una neurotoxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum* utilizada en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alopezfe@santpau.cat (A. López-Ferrer).



Figura 1 Placas eritematovioláceas y erosiones axilares en paciente con enfermedad de Hailey-Hailey antes del tratamiento con toxina botulínica.



Figura 2 Resolución de la clínica cutánea después de la infiltración con toxina botulínica.

dermatología para el tratamiento de determinadas afecciones en las que la hiperhidrosis forma parte de la patogenia, como es el caso del PBF⁴. La toxina botulínica ha sido utilizada con este fin por diferentes autores, hallándose 9 casos de PBF publicados en la literatura que han sido tratados con toxina botulínica con resultados satisfactorios⁵⁻¹¹.

Nosotros añadimos tres nuevos casos de PBF resistentes a los tratamientos habituales que respondieron satisfactoriamente al tratamiento con toxina botulínica subcutánea.

Caso 1

Varón de 36 años de edad remitido a nuestro servicio de Dermatología en noviembre de 2003 por la presencia de erosiones y vesículas en las axilas y las caras laterales del cuello de un año de evolución con empeoramiento clínico en los meses de verano.

El paciente no presentaba ningún antecedente patológico de interés y como antecedente familiar refería que su padre sufría un pénfigo benigno familiar.

En la exploración física, presentaba placas eritematosas con erosiones dolorosas en ambas axilas y en las caras laterales del cuello (fig. 1). La biopsia cutánea de una lesión axilar confirmó el diagnóstico de PBF. El paciente recibió inicialmente tratamiento tópico con fomentos de permanganato potásico 1/10.000, tacrolimus 0,1%, eritromicina 2%, ácido fusídico y betametasona y tratamiento oral con azitromicina

500 mg/día. Posteriormente se inició tratamiento oral con tretinoína 25 mg 2 días/semana durante 6 meses sin obtener una respuesta completa.

En febrero de 2009 se inició tratamiento con toxina botulínica (Botox®) subcutánea en las axilas, administrando 80 UI en cada axila. La segunda administración de toxina botulínica (200 UI) se realizó a los 4 meses de seguimiento del paciente debido a un empeoramiento de su enfermedad, con placas eritematosas y erosiones en la axila e ingle derecha. En agosto de 2009 se realizó una tercera infiltración con mejoría de las lesiones que permitió suspender el tratamiento con tretinoína. En octubre de 2009 se realizó la cuarta infiltración, aunque el paciente no presentaba lesiones activas (fig. 2), y progresivamente con una frecuencia bimensual hasta junio de 2010. En este momento se decidió infiltrar tanto las zonas afectas como las zonas susceptibles de ello. En el control del paciente a los 5 meses, éste solo presentaba una placa erosionada en las ingles y se realizó una infiltración de 80 UI de toxina botulínica.

Caso 2

Mujer de 38 años con historia de PBF de 9 años de evolución, que acudió a nuestro servicio en julio de 2009 por la presencia de un brote extenso de su enfermedad que afectaba a las ingles, la zona inframamaria izquierda, la axila izquierda y la cara lateral del cuello; se realizó una primera infiltración subcutánea con toxina botulínica en las zonas



Figura 3 Placas eritematovioláceas y erosiones en pliegues inframamarios. Se muestra la delimitación de la zona a tratar incluyendo zonas afectadas y zonas susceptibles de estarlo.

afectas (200 UI). Al cabo de dos meses, dada la persistencia de lesiones en la zona inguinal se realizó una segunda infiltración de toxina botulínica (80 UI) en esta zona. La paciente estuvo asintomática hasta marzo de 2010, cuando presentó un intenso brote de placas eritematosas, vesículas y signos de impetiginización en ingles y pliegues inframamarios realizándose una tercera infiltración (fig. 3). En abril y mayo de 2010 se realizaron nuevas infiltraciones por persistencia de las lesiones. En junio de 2010 la paciente continuaba con placas eritematosas erosionadas en ambas ingles y en la región inframamaria izquierda; se infiltraron 300 UI de toxina botulínica en toda la zona inguinal y submamaria, abarcando las zonas afectas y zonas sanas susceptibles de estarlo por la enfermedad. La paciente permaneció asintomática durante dos meses pero en septiembre de 2010 se realizó una nueva infiltración de esta zona. Al cabo de dos meses, solo presentaba una placa eritematosa erosionada en la región inframamaria izquierda con afectación leve de ambas ingles y se decidió infiltrar de nuevo dichas zonas (80 UI).

Caso 3

Mujer de 56 años que acudió a nuestro servicio en abril de 2010 con historia de PBF y brote con afectación axilar e inguinal, por lo que se realizó una primera infiltración con toxina botulínica (200 UI) de dichas zonas. Al cabo de un mes, la paciente presentó una mejoría generalizada, pero debido a la persistencia de placas eritematosas exudativas en zonas inframamarias se realizó una nueva infiltración de esta zona. En junio de 2010 la paciente volvió a presentar un brote de la enfermedad en zona perianal, que no había sido infiltrada previamente, y persistía la mejoría de las zonas axilares, inframamarias e ingles. En esta ocasión se infiltraron las 4 zonas (300 UI), abarcando tanto las zonas afectas como aquellas sanas con riesgo de afectarse. Al cabo de un mes, la paciente presentó mínimas placas eritematosas con erosión superficial en las axilas, las ingles y la zona perianal de forma extensa. En ese momento se decidió posponer la infiltración de toxina botulínica y se trató a la paciente con fomentos de permanganato potásico, corticoides sistémicos

y antibióticos tópicos. En la visita de control al cabo de un mes la clínica cutánea estaba estabilizada sin recidiva de las lesiones en noviembre de 2010.

Discusión

El PBF es una enfermedad ampollar que se presenta en forma de brotes y experimenta exacerbaciones inducidas por el calor, la fricción y la sudoración en las zonas afectas. Se han descrito múltiples tratamientos médicos y quirúrgicos, pero estos no son capaces de alterar el curso de la enfermedad. En algunos casos el tratamiento aplicado consigue minimizar alguno de los factores agravantes de esta afección como la hiperhidrosis.

Nosotros presentamos tres casos de pacientes con PBF que después de haber recibido durante años múltiples tratamientos tópicos y sistémicos sin éxito fueron tratados con toxina botulínica subcutánea en las zonas afectas. En el primer caso se produjo una mejoría clínica clara realizando una infiltración extensa de las zonas afectas cada dos meses aproximadamente hasta conseguir que el paciente permaneciera asintomático durante 5 meses. En el segundo caso se realizaron infiltraciones según la periodicidad de la clínica cutánea, abarcando tanto las zonas afectadas como las que estaban en riesgo de afectarse. El tercer caso es el único en el que no se consiguió una respuesta completa aunque mejoró la calidad de vida de la paciente.

En la literatura se han publicado 9 casos de pacientes afectados de PBF que fueron tratados con toxina botulínica en la zona axilar e inguinal con buena respuesta clínica⁵⁻¹¹. Tal como sucedió con nuestro primer paciente, Koeyers et al. también realizan inyecciones periódicas de toxina botulínica consiguiendo el control de la enfermedad en 6 pacientes con 3-5 sesiones de tratamiento. Aunque en los casos publicados no se produce una recidiva de la enfermedad después de conseguir la remisión completa, es importante conocer la evolución de estos pacientes para elaborar pautas de tratamiento adecuadas con toxina botulínica.

La toxina botulínica se ha usado ampliamente para el tratamiento de arrugas de expresión e hiperhidrosis, pero también se han descrito otros usos dermatológicos de la toxina botulínica. Este es el caso del *flushing* facial persistente, el síndrome de Frey, el eccema dishidrótico, las fisuras anales y la cicatrización de úlceras^{4,6}. En nuestro servicio hemos descrito recientemente el tratamiento de la hiperhidrosis de una paciente con hamartoma ecrino en la zona lumbar utilizando toxina botulínica s.c.¹².

Existen numerosos estudios que demuestran la eficacia y seguridad del uso de la toxina botulínica en el tratamiento cosmético de las arrugas de expresión y la hiperhidrosis, aunque se trata de un tratamiento costoso y temporal. En el caso del PBF solo se han descrito casos aislados con resultados satisfactorios, por lo que sería de interés la realización de estudios controlados para determinar también la eficacia y seguridad de este tratamiento en múltiples afecciones dermatológicas, así como estudios para valorar su coste-beneficio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hunt R, O'Reilly K, Ralston J, Kamino H, Shupack JL. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). *Dermatol Online J*. 2010;15:16:14.
2. Hu Z, Bonifas JM, Beech J, Bench G, Shigihara T, Ogawa H, et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet*. 2000;24:61-5.
3. Szigeti R, Kellermayer R. Autosomal-dominant calcium ATPase disorders. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2370-6.
4. Bansal C, Omlin KJ, Hayes CM, Rohrer TE. Novel cutaneous uses for botulinum toxin type A. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5:268-72.
5. Kang NG, Yoon TY, Kim TH. Botulinum toxin type A as an effective adjuvant therapy for Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surgery*. 2002;28:543.
6. Wollina U, Konrad H, Petersen S. Botulinum toxin in dermatology – beyond wrinkles and sweat. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4:223-7.
7. Lapiere JC, Hirsch A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surgery*. 2000;26:371-4.
8. Koeyers WJ, Van der Geer S, Krekels G. Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-Hailey disease. *J Dermatol Treat*. 2008;19:251-4.
9. Konrad H, Karamfilov T, Wollina U. Intracutaneous botulinum toxin A versus ablative therapy of Hailey-Hailey disease – a case report. *J Cosmet Laser Ther*. 2001;3:181-4.
10. Bessa GR, Grazziotin TC, Manzoni AP, Weber MB, Bonamigo RR. Hailey-Hailey disease treatment with Botulinum toxin type A. *An Bras Dermatol*. 2010;85:717-22.
11. Messikh R, Atallah L, Aubin F, Humbert P. Botulinum toxin in disabling dermatological diseases. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136 Suppl 4:S129-36.
12. Barco D, Baselga E, Alegre M, Curell R, Alomar A. Successful treatment of eccrine angiomatous hamartoma with botulinum toxin. *Arch Dermatol*. 2009;145:241-3.