

CASO CLÍNICO

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA A EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HAILEY-HAILEY RECALCITRANTE EN UN PACIENTE PLURIPATOLÓGICO

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BOTULINUM TOXIN A IN THE TREATMENT OF RECALCITRANT HAILEY-HAILEY DISEASE IN A MULTIPATHOLOGICAL PATIENT

Maria Isabel Coll-Camps¹; Blanca García-Agúndez¹; Esteban Daudén¹

1. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria de La Princesa (IIS-IP). Madrid.

Palabras clave:

Toxina botulínica A;
Hailey-Hailey;
Pénfigo benigno
familiar;
Genodermatosis.

Keywords:

Botulinum toxin A;
Hailey-Hailey;
Benign familial
pemphigus;
Genodermatosis.

Resumen

La enfermedad de Hailey-Hailey (EHH) es una genodermatosis crónica y recidivante, con frecuencia difícil de tratar, especialmente en pacientes ancianos y pluripatológicos. Presentamos el caso de una mujer de 81 años con EHH de inicio tardío, numerosas comorbilidades y que presentaba respuesta incompleta a varias líneas de tratamiento tópico y sistémico, incluyendo corticoterapia oral, tratada con toxina botulínica tipo A (TBA) en región submamaria. Al mes, la paciente mostró mejoría clínica significativa, manteniendo respuesta completa tras 9 meses de seguimiento. Destaca la buena tolerancia al tratamiento, permitiendo una reducción significativa de la necesidad de corticoides sistémicos. Consideramos la TBA una opción efectiva y segura, especialmente en pacientes resistentes a otras terapias, con difícil manejo por la edad o enfermedades concomitantes.

Abstract

Hailey-Hailey disease (HHD) is a chronic, relapsing genodermatosis that is often difficult to treat, especially in elderly patients with multiple pathologies. We present the case of an 81-year-old woman with late-onset HHD, numerous comorbidities, and an incomplete response to several lines of topical and systemic treatment, including oral corticosteroid therapy. She was treated with botulinum toxin type A (BTA) in the submammary region. After one month, the patient showed significant clinical improvement, maintaining a complete response after 9 months of follow-up. Her good tolerance to treatment is noteworthy, allowing a significant reduction in the need for systemic corticosteroids. We consider BTA to be an effective and safe option, especially in patients resistant to other therapies and difficult to manage due to age or concomitant medical conditions.

La enfermedad de Hailey-Hailey (EHH), o pénfigo benigno familiar (PBF), es una genodermatosis de herencia autosómica dominante, caracterizada clínicamente por la aparición de lesiones vesiculosas, erosivas y costrosas localizadas principalmente en zonas intertriginosas. En la EHH tiene lugar una mutación en el gen ATP2C1 que codifica una proteína ATPasa dependiente de calcio ubicada en el aparato de Golgi cuya función es el mantenimiento de concentraciones intracelulares de Ca^{2+} y Mn^{2+} . Dicha mutación condiciona una pérdida de adhesión celular o acantólisis en el estrato espinoso. En el manejo terapéutico de EHH se incluyen los corticoides, antibióticos, laser CO₂ y dermoabrasión, entre otras opciones. En algunos casos refractarios o graves, se ha empleado la toxina botulínica A (TBA) como opción terapéutica efectiva y segura (1).

Presentamos una paciente de 81 años con enfermedad de Hailey-Hailey de inicio tardío, pluripatología y resistente a tratamientos convencionales, tratada de manera efectiva y segura con TBA.

Mujer de 81 años con antecedente de brotes recurrentes de lesiones erosivo-costrosas en regiones submamarias y muslos, sin afectación mucosa. Como antecedentes presentaba hipertensión, dislipemia y úlcera duodenal. Su tratamiento habitual era clopidogrel, ácido acetilsalicílico, losartan, hidroclorotiazida, pantoprazol, rosuvastatina y lorazepam. Las lesiones se iniciaron en 2023, siendo evaluada en centros privados con diagnóstico clínico y anatomo-patológico de EHH. En ese mismo año, se inició tratamiento con prednisona 30 mg-día en pauta descendente junto a gentamicina-

Autor para la correspondencia

Maria Isabel Coll-Camps

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. (IIS-IP).

C/ Diego de León, 6 · 28006 Madrid, Spain

Tlf.: +34 686 812 975 | E-Mail: maribelcollcamps@gmail.com

betametasona tópica y antihistamínicos orales, con un control discreto de su enfermedad cutánea.

Durante el ingreso en 2023 por un accidente cerebrovascular agudo en otro hospital se requirió la suspensión transitoria de corticoterapia oral, sufriendo un brote severo de las mismas características que obligó a reintroducir la medicación.

En octubre de 2023, acudió a nuestro hospital por un brote tras una nueva suspensión de la corticoterapia. Las pruebas complementarias (hemograma, bioquímica incluyendo perfil hepático y renal, marcadores tumorales, inmunoglobulinas, anticuerpos antidesmogleínas, serologías virales y quantiferon) se encontraban dentro de la normalidad. Una nueva biopsia cutánea confirmó el diagnóstico de EHH mostrando acantólisis suprabasal y discreta disqueratosis. La inmunofluorescencia directa fue negativa.

Tras 3 ingresos hospitalarios entre octubre de 2023 y octubre de 2024 asociados a comorbilidades sistémicas (insuficiencia cardíaca, fallo renal y neumonía bacteriana), se decidió mantener la corticoterapia oral y tópica potente para controlar

las lesiones. La reducción e intentos de suspensión de la medicación conllevaba nuevos brotes de lesiones muy dolorosas y severas a nivel submamario. Dada la pluripatología de difícil manejo de la paciente y la prolongada administración de corticoides, con eficacia limitada, se planteó la posibilidad de tratamientos alternativos.

En noviembre de 2024 se administraron 200 U de toxina botulínica A (100 U diluidas en 7 cc de suero fisiológico en cada región submamaria) por vía intracutánea (Figura 1). Dado que la región era extremadamente dolorosa para la paciente, la técnica se realizó bajo anestesia local. Simultáneamente, la dosis de prednisona se redujo a 10 mg/día. Tras 1 mes de tratamiento, se produjo una clara mejoría con respecto a la situación basal (Figura 2). A los 3 meses del tratamiento, la paciente se encontraba asintomática y sin lesiones cutáneas sugestivas de EHH. Tras 10 meses de seguimiento, la paciente se mantiene en remisión clínica completa en las regiones submamarias (Figura 3), apareciendo algunas nuevas lesiones discretas en la región sacra e inicio del pliegue interglúteo que controla con corticoterapia tópica. En los últimos meses ha estado ingresada en varias ocasiones por



Figura 1. Lesiones en regiones submamarias antes de iniciar tratamiento con toxina botulínica A.

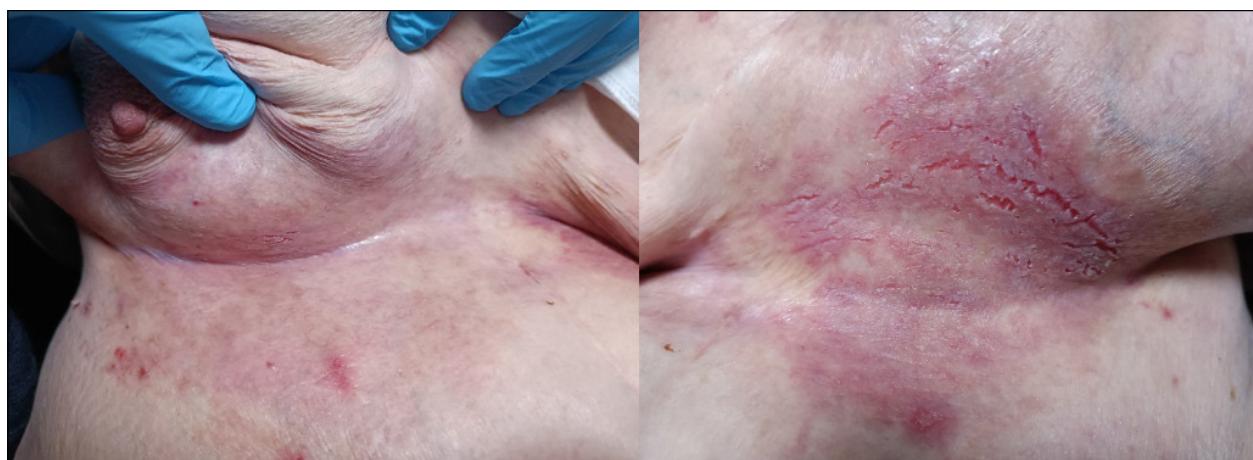


Figura 2. Un mes tras la administración de la toxina botulínica.



Figura 3. Ausencia de lesiones a los 10 meses del tratamiento.

diferentes motivos (infecciones urinarias, descompensaciones iónicas) sin que se haya modificado su situación dermatológica.

Excepto por el dolor causado por la administración de la anestesia, la paciente no ha presentado efectos adversos relacionados con la medicación.

El tratamiento de la EHH supone un reto terapéutico dado que no existe una terapia específica. La falta de ensayos clínicos aleatorizados, así como el curso crónico y recurrente de la enfermedad dificulta su manejo. Entre los tratamientos propuestos en la literatura, hay que distinguir los tópicos, físicos y sistémicos. Entre los primeros, se han empleado los corticoides, inhibidores de calcineurina, 5-fluorouracilo y análogos de vitamina D. El tratamiento físico con más evidencia es la dermoabrasión, aunque también se ha descrito el láser CO₂ o erbio:YAG y la terapia fotodinámica. En cuanto a la terapia sistémica, se han empleado doxiciclina, retinoides, corticoides, ciclosporina, metotrexato, sulfona o la afamelanotida (1).

La toxina botulínica es un tratamiento descrito como efectivo y bien tolerado para la hiperhidrosis cuyo mecanismo se explica por inhibición de la liberación colinérgica en las terminaciones nerviosas de las glándulas ecrinas (1). Se ha planteado que la colonización bacteriana favorecida por el sudor y la maceración en zonas intertriginosas pudieran ser responsables del empeoramiento clínico en pacientes con EHH (1), como sucede en nuestra paciente. Por ello, se ha justificado el uso de la TBA como tratamiento alternativo de esta enfermedad.

En los años 2000s, se publicaron los primeros artículos relacionados con el uso de TBA en EHH. Desde entonces y hasta la actualidad se han publicado nuevos casos, alcanzándose con frecuencia la remisión completa tras el tratamiento (2-10). Destaca la revisión sistemática de Zhang et al que revisa 38 pacientes recalcitrantes tratados con TBA, de los cuales 37 alcanzaron una remisión

completa o parcial (8). En la serie de Koeyers et al, se observó respuesta completa mantenida en el 66,6% de los casos tras 20 meses de seguimiento y respuesta parcial en el resto tras 34 meses (4). Destaca otra serie de 8 pacientes que describió respuesta clínica completa en el 80% de las zonas tratadas tras 6 meses de seguimiento, con respuesta parcial en las regiones restantes (submamaria e inguinal) (6). A pesar de que la mayor parte de evidencia disponible corresponde a series de casos, en un estudio doble ciego controlado observaron mejoría clínica en 5/6 pacientes con TBA, frente a la no respuesta en el grupo placebo (10). Sin embargo, los autores señalan el reducido tamaño muestral y eficacia limitada en casos graves (10). Sin embargo, se han descrito recaídas clínicas a pesar de la respuesta completa entre el 36,6% (9) y 75% de los pacientes (6). Se sugiere el empleo de dosis más altas para las lesiones resistentes (9,10).

Con respecto a la rapidez de respuesta, nuestra paciente alcanzó una clara mejoría y remisión completa al mes y tres meses de la administración de la TBA respectivamente, coincidiendo con la mayoría de las publicaciones donde el inicio del efecto se produjo en las primeras semanas (2, 3, 6, 10). Asimismo, la duración del efecto fue mantenida durante un período de 6-7 meses en algunos trabajos (5, 6, 7, 9). Nuestra paciente no ha precisado nuevo tratamiento tras 10 meses de seguimiento. Algunos autores describen un intervalo de hasta 12-20 meses de mantenimiento de respuesta (3, 4, 7).

En cuanto a la dosificación, depende de la extensión y localización de la EHH. En los primeros trabajos publicados se utilizaron dosis de 50U - 100 U por región corporal (2,3). No obstante, en los trabajos más recientes se ha administrado un promedio de 200- 300 U por cada sesión (5-10). En nuestro caso, la dosis fue de 200 U en total (100 U por región submamaria). Destaca Koeyers et al, por la utilización de dosis más altas (500 U), observándose una remisión completa más duradera en 4/6 pacientes tras 20 meses de seguimiento (4).

En la mayoría de pacientes descritos en la literatura se habían intentado otras terapias previas al uso de TBA. Si bien en el caso de Lapiere et al, se utilizaron únicamente terapias tópicas (emolientes, antibióticos, antifúngicos, corticoides o inhibidores calcineurínicos) (2), en los restantes se emplearon tanto tópicos como sistémicos, incluyendo corticoides, antibióticos (4-10) o incluso retinoides orales (5,7,9), sin remisión clínica. Se plantearon también medidas físicas como dermabrasión, láser de CO₂ (6,7,9) o placebo inyectado (10) que resultaron también ineficaces.

Los efectos adversos notificados tras las inyecciones han sido escasos. El más referido ha sido el dolor durante la inyección (4, 6, 8), especialmente en la región inguinal. También se han descrito eritema, hemorragia y edema transitorio tras la inyección (8) así como hormigueo y secreción leve momentánea (9). Ninguno de estos efectos adversos fue grave, tuvo repercusión a nivel sistémico u obligó a la suspensión del tratamiento. En nuestro caso, la tolerancia fue excelente a pesar de tratarse de una paciente de alto riesgo.

En resumen, presentamos una paciente de 81 años con enfermedad de Hailey-Hailey de inicio tardío, resistente a corticoterapia tópica y sistémica, con pluripatología incluyendo varios ingresos de perfil cardiorrespiratorio y neurológico durante el seguimiento, que alcanzó la remisión completa de su enfermedad cutánea tras el tratamiento con toxina botulínica.

Nuestra experiencia sitúa a la toxina botulínica como una opción terapéutica efectiva y segura, especialmente en pacientes de alto riesgo y resistentes a terapia convencional.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

OTROS DATOS

Fuentes de financiación – Ninguna.

Presentación anterior – No hay ninguna presentación previa de este trabajo.

Aprobación ética – No procede.

Consentimiento informado – El paciente de este manuscrito han dado su consentimiento informado para la publicación de los detalles de su caso.

Contribuciones de los autores – Los doctores Coll-Camps, García-Agúndez y Daudén han contribuido al estudio de la paciente, revisión de la literatura y escritura del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Porro AM, Seque CA, Miyamoto D, Medeiros da Nóbrega DV, Simões e Silva Enokihara MM, Santi CG. (2024). Hailey-Hailey disease: clinical, diagnostic and therapeutic update. An Bras Dermatol 2024; 99(5), 651-661. doi: 10.1016/j.abd.2023.12.003.
2. Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Axillary Hailey-Hailey Disease. Dermat Surg 2000; 26(4), 371-374. doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.99278.x.
3. 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(4), 181-184. doi: 10.1080/14764170160260762.
4. Koeyers WJ, Van Der Geer S, Krekels G. Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-Hailey disease. J Dermatolog Treat 2008; 19(4), 251-254. doi: 10.1080/09546630801955135.
5. López-Ferrer A, Alomar A. Botulinum Toxin A for the treatment of Familial Benign Pemphigus. Actas Dermosifiliogr 2012; 103(6), 532-535. doi: 10.1016/j.adengl.2012.07.003.
6. Dousset L, Pham-Ledard A, Doutre MS, Beylet-Barry M, Cogrel O. Treatment of Hailey-Hailey disease with botulinic toxin: A retrospective study of 8 cases. Ann Dermatol Venereol 2017; 144(10), 599-606. doi: 10.1016/j.adnnder.2017.05.014.
7. Bar-Ilan E, Koren A, Shehadeh W, Mashiah J, Sprecher E, Artzi O. An enhanced transcutaneous delivery of botulinum toxin for the treatment of Hailey-Hailey disease. Dermatol Ther 2020; 33(1), e13184. doi: 10.1111/dth.13184.
8. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Botulinum toxin in treating Hailey-Hailey disease: A systematic review. J Cosmet Dermatol 2021; 20(5), 1396-1402. doi: 10.1111/jocd.13963.
9. Dreyfus I, Maza A, Rodriguez L, et al. Botulinum toxin injections as an effective treatment for patients with intertriginous Hailey-Hailey or Darier disease: an open-label 6-month pilot interventional study. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1). doi: 10.1186/s13023-021-01710-x.
10. Saal R, Oldfield C, Bota J, Pariser R, Pariser D. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Onabotulinumtoxin A for the Treatment of Hailey-Hailey Disease. J Drugs Dermatol 2023; 22(4), 339-343. doi:10.36849/JDD.6857.

Si desea citar nuestro artículo:

Coll-Camps MI, García-Agúndez B, Daudén E. Efectividad y seguridad de la toxina botulínica A en el tratamiento de la enfermedad de Hailey-Hailey recalcitrante en un paciente pluripatológico. An RANM. 2025;142(03): 283-286. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.cc01