



Localizador: 18031
doi: 10.35366/91758

Tratamiento de enfermedad de Hailey-Hailey (pénfigo benigno familiar) con plasma rico en plaquetas. Reporte de caso y revisión

Treatment of Hailey-Hailey disease (familial benign pemphigus) with platelet-rich plasma. Case report and literature review

Martin Chapoñan-Relaiza,*[‡] José Catacora Cama*

Palabras clave:

Enfermedad de Hailey-Hailey, plasma rico en plaquetas.

Keywords:

Hailey-Hailey disease, platelet-rich plasma.

RESUMEN

La enfermedad de Hailey-Hailey (pénfigo benigno familiar) es una genodermatosis debida a la mutación en el gen ATP2C1, caracterizada por la aparición de vesículas flácidas que comprometen principalmente la zona de pliegues y en su evolución se presenta como placas maceradas con múltiples grietas dolorosas; presentan un gran impacto en la calidad de vida del paciente y no tienen un tratamiento definitivo. Se reporta el caso de un hombre con esta enfermedad, tratado de manera exitosa con la aplicación de plasma rico en plaquetas.

ABSTRACT

Hailey-Hailey disease (familial benign pemphigus) is a genodermatosis due to the mutation in the ATP2C1 gene, characterized by the flaccid vesicles that mainly affect the area of folds and in the chronic evolution as macerated plaques with multiple painful fissures; present a great impact on the quality of life of the patient and there is no definitive treatment of the disease. We report the case of a male patient with this disease successfully treated with the application of platelet-rich plasma.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hailey-Hailey (pénfigo benigno familiar, HH) es un raro trastorno acantolítico con herencia autosómica dominante. Se conoce que está causado por mutaciones en ATP2C1 en el cromosoma 3q 21-24. Estos genes codifican la ATPasa de Ca²⁺/Mn²⁺ (bomba de calcio presente en el aparato de Golgi), lo cual lleva a una alteración en el depósito de calcio, separación de los desmosomas, defectos en la adhesión de los queratinocitos y acantólisis.¹

Más de dos terceras partes de los pacientes se muestran asintomáticos hasta la tercera o cuarta década de la vida, tal como el caso de nuestro paciente. Se considera que, al igual que nuestro paciente, al menos 70% tienen antecedentes familiares. No hay predilección por sexos. Tiene incidencia estimada en 1:50 mil.² En Perú no hay datos concretos de la en-

fermedad, ya que los reportes en la literatura nacional son escasos.³

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 57 años, procedente de Lima, sin antecedentes personales de importancia, quien presenta desde hace aproximadamente 27 años lesiones tipo «ampollas» en región dorsal del tronco, por lo que se automedica con crema de hidrocortisona, obteniendo escasa mejoría y luego con clobetasol tópico con mejoría parcial.

Durante su evolución, la enfermedad presentó exacerbaciones periódicas, las cuales cedieron parcialmente con la aplicación de corticoide tópico y antibiótico oral (amoxicilina), además se extendió al cuello y tórax. Aproximadamente 10 años después, lesiones similares aparecieron en las axilas (siendo menor en tórax), por lo que acudió a un dermatólogo

* Servicio de Dermatología, Hospital Nacional «Guillermo Almenara Irigoyen».

[‡] Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido:
06/Junio/2018.
Aceptado:
08/Octubre/2018.



particular quien realizó una biopsia e hizo el diagnóstico de «pénfigo vulgar», por lo cual le recomendó corticoide tópico por dos meses, el paciente presentó mejoría del 90% de las lesiones.

Sufrió una nueva exacerbación tres años después, por lo que acudió a un Hospital del Ministerio de Salud, donde se le realizó una nueva biopsia y se le diagnosticó pénfigo benigno familiar; el tratamiento indicado fue de betametasona tópica y prednisona vía oral 20 mg/día por siete días con mejoría considerable. Posterior a ello, acudió al Hospital de EsSalud donde se le continuó el mismo tratamiento. Simultáneamente comenzó a presentar afectación de zona inguinal.

Cabe resaltar que tanto la madre como tres de los cuatro hermanos del paciente tienen lesiones clínicas similares.

En febrero de 2017 acudió al consultorio de Dermatología de nuestro hospital, el paciente se encontró en buen estado general y nutricional, sin hallazgos clínicos significativos al examen general, así como signos vitales dentro de los rangos normales. Al examen preferencial de piel se observó múltiples erosiones en región retroauricular, cuello y tronco. En región axilar e inguinal bilateral se observaron múltiples erosiones y fisuras sobre piel macerada acompañada de mal olor, por lo cual se hospitalizó en nuestro servicio (Figura 1A).

Se realizaron exámenes de laboratorio y examen de Gram y micológico en muestras de hisopado de piel, todo ello con resultados negativos o dentro de límites normales.

Se inició doxiciclina en dosis de 100 mg cada 24 horas, ésta tuvo que ser suspendida debido a intolerancia

gastrointestinal. Con medidas de cuidado general obtuvo mejoría moderada y es dado de alta con prednisona a dosis de 20 mg/día y corticoide tópico (clobetasol). Durante las revisiones periódicas se suspendió prednisona y continuó con corticoides tópicos con remisión parcial de las lesiones.

Debido a la falta de remisión total de las lesiones y el compromiso de la calidad de vida del paciente, se planteó la posibilidad de aplicación intralesional con plasma rico en plaquetas (PRP), a lo cual el paciente accedió previa firma de consentimiento informado. Se le realizaron tres sesiones con mejoría casi total de las lesiones y se le recomendó betametasona tópica en caso de una nueva exacerbación. (Figura 2).

En las visitas del control al mes y dos meses no se han vuelto a presentar la aparición de nuevas lesiones, sin necesidad de corticoides sistémicos o tópicos.

Preparación y aplicación de plasma rico en plaquetas

Se extrajeron 12 mL de sangre venosa bajo condiciones estériles, y se colocaron dentro de cuatro tubos con anticoagulante (citrato sódico 3.2%) y centrifugados a 1,500 rpm durante 20 minutos (protocolo de Medhat El-Komy para lesiones de pénfigo). Luego, se separó el tercio inferior del resto de todos los tubos, separados del sobrenadante, y se colocaron en jeringas de 1 cm³. Una vez separada la porción del plasma rico en plaquetas (PRP), ésta es activada con 0.1 cm³ de gluconato de calcio (proporción 1:10) para su posterior aplicación intralesional en las zonas afectadas. Se le aplicó aproximadamente de 1 a 1.5 cm³ de PRP en cada zona afectada (ambas zonas axilares e inguinales) con el uso de jeringas de tuberculina y agujas de 30G (no se requirió anestesia tópica) (Figura 3). No hay un protocolo específico de preparación para casos como el nuestro, por lo cual seguimos el modelo de EL-Komy y colaboradores, descrito para lesiones de pénfigo oral.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Hailey-Hailey (pénfigo benigno familiar) se presenta clínicamente como una erupción recurrente de vesículas flácidas y ampollas sobre un fondo eritematoso, que determina la formación de una placa circinada. En el centro las vesículas se rompen y dejan una superficie erosiva y exudativa con escamocrostras. En los pliegues es común la presencia como placas maceradas con formas vegetantes. El signo de

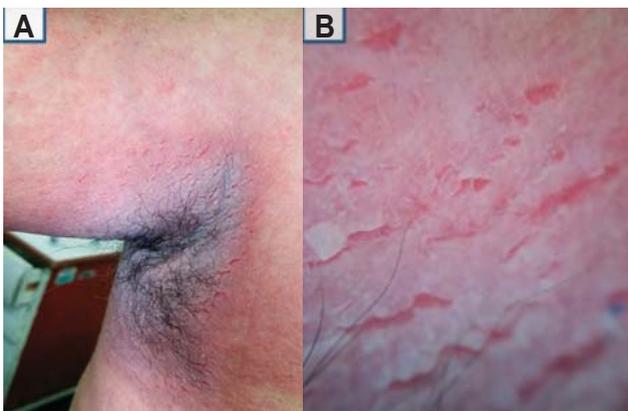


Figura 1: A) Al examen se observan múltiples fisuras y erosiones sobre una piel macerada en región axilar. B) En la dermatoscopia se observan múltiples fisuras alternadas de estructuras blanquecinas y rosadas (patrón en nube).



Figura 2: Evolución de las lesiones en paciente Hailey-Hailey después del control semanal en la aplicación de plasma rico en plaquetas: **A)** después de la primera sesión; **B)** después de la segunda sesión y **C)** después de la tercera sesión.

Nikolsky es positivo en áreas afectadas. Las lesiones se curan sin dejar cicatriz.

El defecto puede estar en cualquier parte de la piel, aunque la más frecuente es la afección de zonas de pliegues. No es habitual el compromiso mucoso, pero puede estar presente.⁴

En cuanto a las características dermatoscópicas, el primer reporte de características dermatoscópicas de Hailey-Hailey nos lo brinda Kelati y Argenziano y colegas, quienes describen una combinación de áreas blancas y rosadas, áreas blanquecinas separadas por surcos rosados, patrón de nubes (combinación de coloración irregular blanquecina y rosada), así como algunas erosiones y ulceraciones. En la *Figura 1B* de nuestro caso se puede observar las estructuras dermatoscópicas descritas.^{5,6}

El diagnóstico definitivo es histopatológico, en el cual se puede apreciar la formación de hendiduras o ampollas intraepidérmicas secundarias a la acantólisis suprabasal. La acantólisis suele ser extensa y afectar varias capas del estrado espinoso. Algunos queratinocitos se mantienen unidos dando lugar al signo de la pared de ladrillos en derrumbe. La acantólisis respeta el epitelio de las estructura anexiales. En la dermis superficial puede haber un infiltrado linfocitario perivascular

variable. Los estudios de inmunofluorescencia directa (IFD) siempre son negativos

La microscopia electrónica muestra un defecto en la adhesión desmosómica con separación de los tonofilamentos.⁷

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son aquéllos que cursan con lesiones blanquecinas en los pliegues como el intertrigo candidiásico. Se puede confundir la presencia de un resultado micológico positivo; sin embargo, las lesiones no remiten con el tratamiento antifúngico. En nuestro paciente el diagnóstico inicial de infección fúngica recurrente, que no cedía al tratamiento, fue el motivo de la búsqueda de otros diagnósticos.⁸

No existe tratamiento definitivo ni totalmente efectivo, pero se mencionan múltiples opciones entre las que figuran corticoides tópicos o sistémicos, análogos de la vitamina D e inmunomoduladores tópicos; además de tratamientos sistémicos como retinoides, anti-TNF (etanercept)⁹ y otras opciones entre las cuales figura la crioterapia,¹⁰ la fototerapia, la aplicación de láser CO₂¹¹ y la toxina botulínica.¹²

La administración oral de doxiciclina también ha sido reportada como beneficiosa;¹³ sin embargo, en nuestro paciente a pesar de la prueba terapéutica, tuvo que suspenderse por intolerancia gástrica.

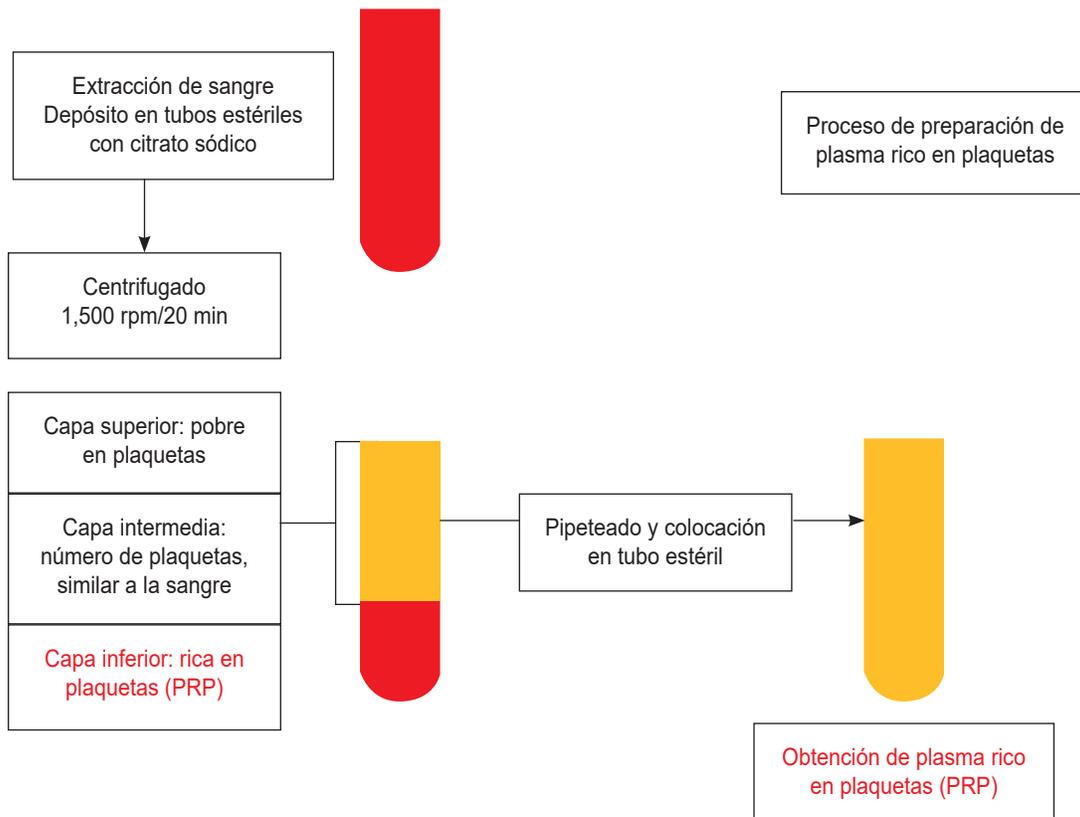


Figura 3: Proceso de extracción de sangre y centrifugado para la preparación de plasma rico en plaquetas.

Adaptado de EL-Komy MH, Hassan AS, Abdel Raheem HM. Platelet-rich plasma for resistant oral erosions of pemphigus vulgaris: a pilot study. *Wound Repair Regen.* 2015; 23 (6): 953-955.

Nosotros planteamos la aplicación de plasma rico en plaquetas como opción frente a las lesiones recalcitrantes de la enfermedad de Hailey-Hailey.

El plasma rico en plaquetas es un compuesto de preparación autóloga que concentra plaquetas en poco volumen de plasma. Las plaquetas son ricas en factores de crecimiento, los cuales juegan un factor importante en la curación de diferentes tejidos, entre ellos la piel. El proceso debe llevarse en condiciones asépticas con una temperatura óptima de 20-22°C. Comúnmente debe prepararse con el uso de un anticoagulante: solución citrato dextrosa o citrato sódico.¹⁴

El proceso de centrifugación separa los componentes de la sangre, debido a diferentes densidades específicas. Aproximadamente $\frac{3}{4}$ partes del sobrenadante es descartado. La concentración necesaria varía entre dos y 8.5 veces el nivel normal.¹⁵

Cuando se centrifuga se forman tres capas en función a la densidad. La capa inferior compuesta por glóbulos rojos, la capa media compuesta por leucocitos y plaquetas, y la

capa superior compuesta por plasma. La fase plasmática se subdivide en tres fracciones. Una fracción pobre en plaquetas (superior), otra fracción intermedia de concentración media de plaquetas y la inferior que es la fracción rica en plaquetas. Existen diversas formas de aplicación de plasma rico en plaquetas como la aplicación intralesional (la usada en nuestro caso), el plasma gel intralesional o tópica, o combinada con otros productos (ácido hialurónico, toxina botulínica, etcétera).¹⁶

El cloruro de calcio o la trombina pueden ser usados como activadores para gatillar la coagulación y la degranulación de factores de crecimiento. La aplicación directa de PRP sin la necesidad de activación es una alternativa atractiva y palpable en vista que la activación puede ser atribuida al trauma causado por la aguja o al colágeno residual.¹⁷

En 2015 Medhat EL-Komy y colegas publicaron los resultados de la aplicación de PRP en siete pacientes con lesiones orales de pénfigo vulgar recalcitrantes al tratamiento con esteroides EV y pulsos mensuales de ciclofosfamida;

además, les prescribieron micofenolato, pero no todos los pacientes lo compraron. Seis de los siete pacientes mejoraron significativamente luego de la aplicación intralesional de 1.5cc de PRP y todos los pacientes mejoraron en cuanto al dolor y la molestia durante la masticación. Ninguno de ellos desarrolló nuevas lesiones orales después de la aplicación de PRP.¹⁸

No hay evidencia en la literatura acerca del tratamiento de pacientes con la enfermedad de Hailey-Hailey con plasma rico en plaquetas, pero en vista de la falta de respuesta apropiada a los tratamientos convencionales con repercusión en su calidad de vida y a los resultados alentadores en otro trastorno decidimos emplearlo en nuestro caso.

La mayoría prefiere el método de doble centrifugado sobre el método de centrifugado simple. Sin embargo, nosotros elegimos para nuestro paciente el método de El-Komy y colaboradores, el cual consta de un solo centrifugado de 1,500 rpm durante 20 minutos, obtenido un resultado favorable.

CONCLUSIONES

La enfermedad cursa con exacerbaciones episódicas y remisiones, lo cual ocasiona un alto impacto en la calidad de vida del paciente; por dicho motivo, proponemos la aplicación de plasma rico en plaquetas como opción terapéutica segura en este tipo de pacientes, lo que favorece su calidad de vida y evita el uso de terapia corticoide o inmunomoduladora, ya que puede acarrear una serie de efectos adversos.

Debido a la baja frecuencia de la enfermedad, nuestro resultado podría confirmarse con una mayor muestra poblacional (series grandes de casos o estudios multicéntricos), así como la posibilidad de comparar otras formas de aplicación descritas para plasma rico en plaquetas.

Correspondencia:

Martín Chapoñan-Relaiza

Hospital Nacional «Guillermo Almenara Irigoyen»,
Av. Grau 800- La Victoria, Lima- Perú.

E-mail: mchaponan38@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Lafuente RF, Rodero J, Morales AL, Zaballos P, Navarro M, Grasa MP et al. Penfigo crónico familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey). A propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2002; 30 (3): 116-119.
- Halac S, Garay I, Kurpis M, Caballero EM, Ruiz LA. Enfermedad de Hailey-Hailey: presentación de dos casos. *Rev Argent Dermatol*. 2015; 96 (2).
- Ponce M, Mendoza R. Enfermedad de Hailey-Hailey: reporte de un caso. *Dermatol Perú*. 2010; 20 (4).
- Franco M, Malieni D, Belatti A. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Dermatol Argent*. 2011; 17 (4): 268-276.
- Kelati A, Argenziano G. Dermoscopic presentation of Hailey-Hailey Disease. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: S31-33.
- Oliveira A, Arzberger E. Dermoscopic and reflectance confocal microscopic presentation of Hailey-Hailey disease: a case series. *Skin Res Technol*. 2018; 24 (1): 85-92.
- Prateek K, Banwarilal R. Hailey Hailey disease. A rare case report. *Int J Res Dermatol*. 2016.
- Salavastu CM, Tiplica GS. *Hailey-Hailey disease (familial benign pemphigus)*. European Handbook of Dermatological Treatments. Springer. 2015.
- Farahnik B, Blattner CM. Interventional treatments for Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76 (3): 551-558.
- Hee Son J, Se Cho Y. The effect of cryotherapy in Hailey-Hailey disease. *Ann Dermatol*. 2017; 29 (1): 117-118.
- Pretel-Irazabal M et al. Carbon dioxide laser treatment in Hailey-Hailey Disease: A Series of 8 Patients. *Actas Dermosifiliográficas* 2013; 104 (4): 325-333.
- Bagherani N, Smoller BR. The efficacy of botulinum toxin type A in the treatment of Hailey-Hailey disease. *Dermatol Ther*. 2016; 29 (6): 394-395.
- Flores MA. Enfermedad de Hailey-Hailey, adecuada respuesta a doxiciclina. *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107: 537-539.
- Fukaya M, Ito A. A New Economic method for preparing platelet-rich plasma. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014; 2 (6).
- Lynch MD, Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature. *J Dermatolog Treat*. 2016; 27 (3): 285-289.
- Perez A, Lana J, Rodrigues A. Relevant aspects of centrifugation step in the preparation of platelet-rich plasma. *ISRN Hematology*. 2014.
- Gómez SME, Azaña DJM. Concentrado de plasma rico en plaquetas: revisión y uso en úlceras de larga evolución. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2015; 43 (2): 125-131.
- EL-Komy MH, Hassan AS, Abdel Raheem HM. Platelet-rich plasma for resistant oral erosions of pemphigus vulgaris: a pilot study. *Wound Repair Regen*. 2015; 23 (6): 953-955.

www.medigraphic.org.mx