

Genodermatosis vesicular y ampollas de los grandes pliegues

Vesicular genodermatosis and blisters of the great folds

Leonardo A. Sánchez-Saldaña*



Figura N° 1. Dermatitis localizada en las áreas de los pliegues. El caso clínico es de una paciente de 56 años de edad, natural de Lima, hermana con dermatosis similar, consulta por presentar lesiones de aspecto eccematosa en los genitales, exudativas, de 20 años de evolución, con mejorías y exacerbaciones.



Figura N° 3. A mayor aumento. Placa eritemato-violácea, de aspecto hipertrófico, superficie papular, verrucoso, que afecta los pliegues de la región perineal.



Figura N° 5. Afectación del pliegue interglúteo, placas eritematosas no bien definida.

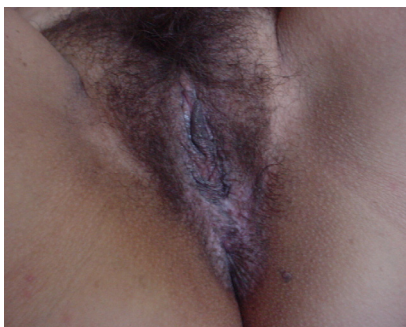


Figura N° 2. Placa que se extienden por la periferia con borde circinado.



Figura N° 4. Placas de aspecto hipertrófico, verrucoso en los labios, color blanco grisáceo. Afectación más extensa con compromiso genital, inguinal y parte superior de los muslos.



Figura N° 6. Afectación de las axilas.

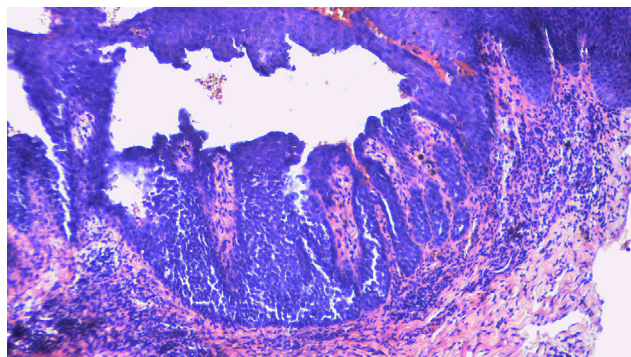


Figura N° 7. Aspecto típico de la epidermis. Ampolla intraepidérmica, acantosis irregular y hendiduras acantolíticas.

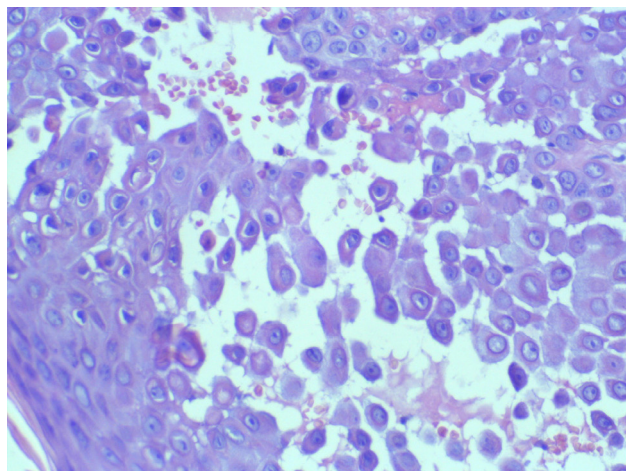


Figura N° 10. Células acantolíticas intraepidérmicas.

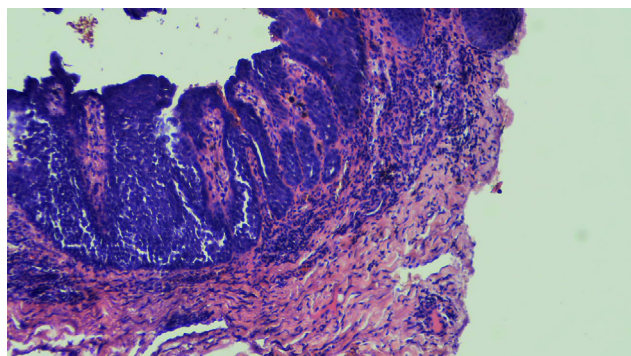


Figura N° 8. Base de la ampolla tapizada por una capa de células basales.

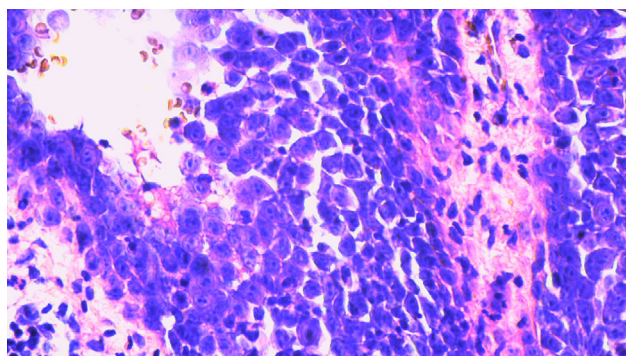


Figura N° 11. Estrato espinoso con acantolisis e imagen de pared desmoneándose.

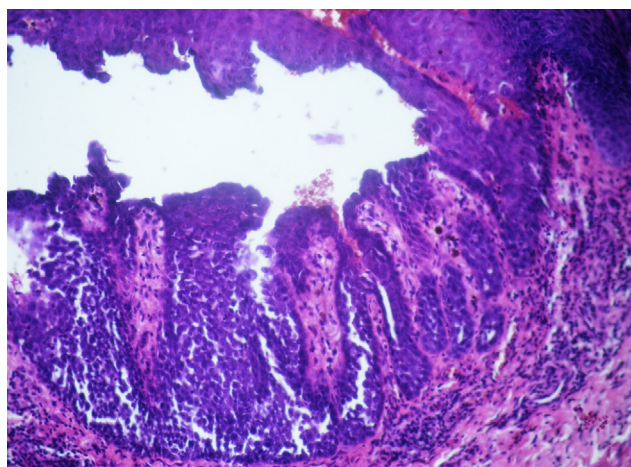


Figura N° 9. Aspecto típico de la epidermis en pared de ladrillos derrumbada, fisuras y hendiduras intraepidérmicas.

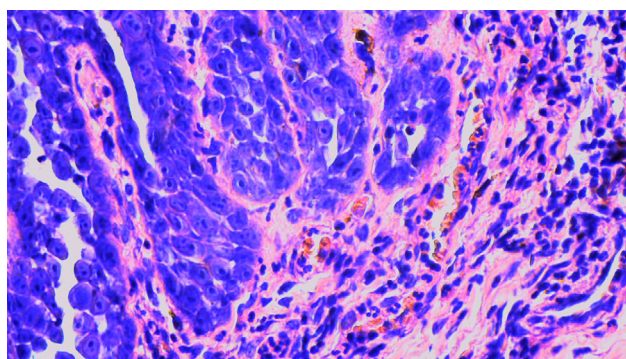


Figura N° 12. Obsérvese el proceso acantolítico intraepidérmico y las hendiduras.

DIAGNOSTICO

Penfigo familiar benigno

Comentario

El *pénfigo familiar benigno* (PFB) o *enfermedad de Hailey-Hailey*, es una genodermatosis crónica, autosómica dominante ligada al gen *ATP2C1* localizado en el cromosoma 3q21-q24 que codifica una bomba de calcio intracelular que participa en la formación de moléculas de adhesión como las *cadherinas*, lo que conduce a una acantolisis prominente que lleva a la formación de vesículas-ampollas intraepidérmicas¹⁻⁴.

El PFB, fue descrita por primera vez en 1939 por los hermanos Hailey-Hailey, que se presenta entre la tercera y cuarta década de vida². Su evolución es crónica y se caracteriza por brotes recurrentes de vesículas y ampollas sobre una base eritematosa, localizadas principalmente a nivel de los pliegues cutáneos. El proceso es benigno, pero se acompaña de dolor, prurito y fetidez en mucho de los casos². Se han identificado factores desencadenantes como la fricción, exposición solar, calor, frío y agentes infecciosos²⁻⁵.

Aunque la enfermedad es una genodermatosis, más de las dos terceras partes de los pacientes se mantienen asintomáticos hasta alrededor de la tercera y la cuarta década de la vida, momento en el que se inicia la enfermedad. Existen antecedentes familiares en el 70% de los casos, siendo el 30% restante, casos esporádicos². No se ha observado predilección por sexos ni razas. La incidencia se estima en 1:50,000^{2,6}.

En relación a su etiopatogenia, la enfermedad de Hailey-Hailey es una genodermatosis de herencia autosómica dominante, penetrancia incompleta y expresividad variable. Se produce por múltiples mutaciones heterocigotas en el gen *ATP2C1*, localizado en el cromosoma 3q21-q24². El gen codifica la proteína SPCA1 que es una bomba de calcio y magnesio localizado en la membrana del aparato de Golgi de la célula^{1,2,4,5}. El calcio participa en la formación de las *cadherinas*, moléculas de adhesión intraepidérmicas. Existen dos tipos de *cadherinas*: las *cadherinas* clásicas o *cadherinas E* y las *cadherinas* desmosomales. De esta manera se altera la concentración de este ion entre el aparato de Golgi y el citosol, lo que determina una falla en la diferenciación epidérmica, que lleva a la acantolisis que es responsable de la formación de ampollas^{1,2,4-7}.

Se han descrito formas clínicas⁴:

1. De placa fija

2. Formas simétricas

3. Formas diseminadas

4. Formas generalizadas

Clínicamente se caracteriza por una erupción recurrente de vesículas flácidas y ampollas, sobre un fondo eritematoso, que determina la formación de placas que se extienden por la periferia con un borde circinado. En el centro de la lesión se forman vesículas pequeñas, que se rompen dejando una superficie erosiva y exudativa, con escamo-costra. En los pliegues es común que se presenten maceradas, con formas vegetantes e hipertróficas. El signo de Nikolsky es, a menudo, positivo en las áreas afectadas. Evoluciona por brotes que duran meses. Las lesiones curan sin dejar cicatriz, pudiendo existir hiperpigmentación residual. En la mayoría de los pacientes la enfermedad tiene una extensión limitada, sin embargo se han publicado casos de eritrodermia. Lo más habitual es que las lesiones se localicen en los grandes pliegues como en las axilas, ingle, región inframamaria, antecubital, popliteo y en el cuello. Con menor frecuencia, se observan en los hombres, en la espalda, escote y rostro. No es habitual que las mucosas se afecten. Se han comunicado casos con compromiso de la mucosa oral, esofágica, laríngea, perineal, vulvovaginal, conjuntival, a veces como única manifestación²⁻⁵.

Debido a que las manifestaciones clínicas del PFB son variadas, el diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio histológico de la piel comprometida. Se caracteriza por la formación de hendiduras o ampollas intraepidérmicas secundaria a la acantolisis suprabasal. La acantolisis suele ser extensa y afectar varias capas del estrato espinoso. A pesar de la desaparición masiva de los puentes intercelulares, algunos persisten y mantienen unidos a los queratinocitos en forma parcial, determinando una imagen típica que se ha comparado con una "pared de ladrillos dilapidada". La acantolisis respeta el epitelio de las estructuras anexiales. Es frecuente observar las papilas dérmicas elongadas y cubiertas por una o pocas capas de queratinocitos que protruyen en el interior de la ampolla, semejando vellocidades^{2,5}. En la dermis superficial puede haber un infiltrado linfocitario perivascular de variada intensidad. Los estudios de IFD e IFI son negativos. La microscopía electrónica muestra un defecto en la adhesión desmosómica con separación de los tonofilamentos^{2,3}.

El diagnóstico diferencial histopatológico se plantea con tres enfermedades dermatológicas: El pénfigo vulgar, la enfermedad de Darier y la enfermedad de Grover^{2,3}. En el caso del pénfigo vulgar, enfermedad autoinmune, la acantolisis usualmente se limita a la zona suprabasal, las células acantolíticas no están bien preservadas como

en el pénfigo familiar benigno y frecuentemente se encuentran eosinófilos. En los casos difíciles, la clínica y la inmunofluorescencia directa (IFD) permiten realizar un diagnóstico correcto. En el caso de la enfermedad de Darier, es una genodermatosis, donde la disqueratosis es marcada, la acantolisis y la separación suprabasal son menos prominentes y los cambios epidérmicos (acantolisis e hiperqueratosis) son notorios. En el caso de la enfermedad de Grover, enfermedad inflamatoria de mecanismo desconocido; se describen cuatro variantes, una de ellas se asemeja a la enfermedad de Hailey-Hailey, los cambios se limitan a unas cuantas papilas dérmicas y crestas epidérmicas. En este caso como los anteriores, el diagnóstico clínico nos permite resolverlos¹.

Se han propuesto numerosos tratamientos tópicos, físicos y sistémicos. Hasta la fecha no existe modalidades terapéuticas que sean totalmente efectivas, si bien el láser de dióxido de carbono (CO₂) ha logrado remisiones prolongadas².

Como tratamiento tópico se describen distintas opciones terapéuticas. Los análogos tópicos de la vitamina D3, como el *tacalcitol* 2mg/g, *calcipotriol* y *calcitriol* (3 µg/g), en ungüento 2 veces/semana, fueron efectivos en casos aislados de pacientes con enfermedad resistente a otros tratamientos tópicos. Es posible que éstos inhiban la acantolisis al incrementar la² disponibilidad de calcio intracelular en los queratinocitos². La ciclosporina tópica al 0.1 % en una aplicación diaria fue usado con éxito. *Tacrolimus* tiene un mecanismo de acción similar a la ciclosporina, pero es 10 a 100 veces más potente in vitro y con mayor absorción cutánea. Ambos inhiben la calcineurina, bloqueando la activación, proliferación de los linfocitos T y la producción de citoquinas^{2,3}.

Como tratamiento sistémico se han utilizado múltiples opciones terapéuticas para los casos rebeldes a los tratamientos tópicos, como la vitamina E, metotrexato, talidomida o PUVA. Estos pueden mejorar o controlar la

enfermedad a largo plazo. Se ha utilizado metilprednisolona de 20-40 mg/día con buena respuesta. Se ha utilizado dapsona 100-200 mg/día en forma efectiva, con dosis de mantenimiento de 50 mg/día. Los retinoides como la isotretinoína o el etretinato, se han utilizado a dosis de 1 mg/kg/día con resultados variables. La ciclosporina oral es efectiva a la dosis de 2,8 a 5 mg/kg/día, si bien los efectos adversos como la hipertensión y la nefrotoxicidad, limitan su uso a largo plazo^{2,3-10}.

En aquellos que no responden a ningún tratamiento deben emplearse modalidades quirúrgicas, como escisión seguida de autoinjerto de piel, criocirugía, dermabrasión o láser de CO₂. Otras modalidades terapéuticas son PUVA, radioterapia superficial y la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico, casos recalcitrantes^{2,8-10}.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rueda X, Amaya A. Enfermedad de Hailey-Hailey. Rev Asoc Col Dermatol 2008;16(1):38-39.
2. Franco M, Malieni D, Belatti A, Galimberti RL. Enfermedad de Hailey-Hailey. Dermatol.Argent., 2011;17(4):268-276.
3. Rodríguez M, Ramos A, Sánchez D. Pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey-Hailey). Rev Cent Dermatol Pascua 2009;18(1):25-30.
4. De Peña J, Navarrete G, Marquez CE. Pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey-Hailey): Presentación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2007;16(3):163-169.
5. Vélez A, Medina I, Moreno JC. Enfermedad de Hailey-Hailey. Piel 2001;16:272-277.
6. Tello-Flores M del C, Kochubei-Hurtado A, Carbajall-Chavez T y Sánchez-Félix G. Pénfigo benigno familiar. Dermatol Perú 2013;23(4):232-234.
7. Pires M, Brizuela A, Muñoz A, Giansante E, Ball E. Pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey-Hailey): A propósito de un caso. Dermatol venez 2011;49(1,2):48-50.
8. Romano MS, Gómez B, Rey LP. Pénfigo familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey): A propósito de dos casos. 2015;65(4):140-143.
9. López N, Tablada ME, López CD, Selva V, Solá A. Enfermedad de Hailey-Hailey – Hailey en varias generaciones de una familia. MEDISAN 2012;16(12):1036-1941.
10. Fernández-Bussy R, Biancofiore G, Buttigliero R, Macoc Ma, y col. Pénfigo benigno familiar con buena respuesta a metotrexate. Med Cutan Iber Lat Am 2013;41(3):129-132.

Correspondencia: Dr. Leonardo A. Sánchez-Saldaña
Email: dr_leonardosanchez@yahoo.es

Recibido: 15-01-2020
Aceptado: 25-02-2020