

Tratamento da doença de Hailey-Hailey com toxina botulínica tipo A*

Hailey-Hailey disease treatment with Botulinum toxin type A

Giancarlo Rezende Bessa¹

Ana Paula Manzoni³

Renan Rangel Bonamigo⁵

Thaís Corsetti Grazziotin²

Magda Blessmann Weber⁴

Resumo: Duas irmãs com doença de Hailey-Hailey, com lesões recorrentes - uma em axilas e outra em região inguinal -, e resposta limitada aos tratamentos clássicos. Elas foram tratadas com aplicação de toxina botulínica tipo A.

Observamos que houve importante melhora na paciente tratada na região inguinal e remissão completa na paciente em cujas axilas sofreram tratamento. Além disso, foi possível poupar uso de antibióticos sistêmicos e corticoides tópicos. O alto custo é um fator restritivo para uso rotineiro e estudos maiores são necessários para definir eficácia e relação custo-benefício dessa intervenção.

Palavras-chave: Pênfigo familiar benigno; Terapia combinada; Toxina botulínica tipo A

Abstract: Two sisters with recurrent lesions, one on axillae and other on the groin, and with limited response to classical treatments were treated with injections botulinum toxin type A. We observed marked improvement in the patient treated in the groin and complete remission in the patient treated in the axillae. It was possible to spare the use of systemic antibiotics and topical corticosteroids. The high cost is a restrictive factor to routine use and large studies are necessary to access efficacy and cost benefit profile.

Keywords: Botulinum toxin type A; Combined modality therapy; Pemphigus, benign familial

INTRODUÇÃO

A doença de Hailey-Hailey (DHH) ou pênfigo benigno crônico familiar é uma doença acantolítica incomum, autossômica dominante, caracterizada clinicamente por bolhas flácidas e erosões, nas regiões intertriginosas, principalmente axilar e inguinal.¹

A regra é a ocorrência de erupção bilateral e simétrica, entretanto, há relatos de raros casos de mosaicismos, com lesões unilaterais.² As mutações no gene ATP2C1, que codifica uma bomba Ca²⁺ ATPase, do retículo sarcoplasmático, levam a alterações na sinalização intracelular dependente de Ca²⁺, resul-

tando na perda da adesão celular na epiderme. À perda de coesão entre os queratinócitos (acantólise), somam-se os efeitos de fatores locais, tais como: fricção, umidade, calor, colonização microbiana e infecções secundárias, sendo decisivos na indução do aparecimento de lesões nas áreas intertriginosas.¹ O diagnóstico é clínico e histopatológico, o qual tem como diagnóstico diferencial principal a Doença de Darier. Atualmente, as duas enfermidades são consideradas entidades distintas, apesar de existirem relatos de Doença de Darier e DHH, ocorrendo em uma mesma família.³

Recebido em 01.06.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.07.2009.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) - Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest:* None

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding:* None

¹ Médico Dermatologista. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

² Médica Dermatologista. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora Convidada do Curso de Especialização em Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

⁴ Doutora em Ciências Médicas - Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora Adjunta da disciplina de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

⁵ Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor adjunto e chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

Tradicionalmente, o tratamento da DHH é feito com corticosteroides e antibióticos tópicos e sistêmicos.⁴ O uso de corticosteroides tópicos, nas áreas intertriginosas, mesmo por curtos períodos, está associado ao risco de surgimento de atrofia, estrias e telangiectasias.

Os antibióticos orais são eficazes, porque as infecções potencializam a acantólise e têm papel importante na exacerbação e persistência do quadro;¹ podem, no entanto, levar ao surgimento de resistência bacteriana⁵. Mais recentemente, métodos cirúrgicos foram descritos como: excisão da área comprometida e cicatrização do local por segunda intenção, excisão com enxerto,⁶ dermoabrasão⁷ e ablação com laser CO2⁸ ou erbium:YAG.⁹ Entretanto, estes tratamentos necessitam de cuidados pós-operatórios, por períodos variáveis, e podem não ser factíveis em pacientes com doença disseminada.

A toxina botulínica tipo A (TBA) é uma proteína produtora de quimiodenervação, ao bloquear a liberação da acetilcolina nas terminações nervosas. Originalmente, usou-se para o tratamento de doenças neurológicas, oftalmológicas e cosméticas, por sua ação na placa motora com produção de fraqueza muscular. Atualmente, propuseram-se novos usos para a TBA, por sua ação bloqueadora de estímulo colinérgico, na inervação simpática pós-ganglionar, e redução da produção de suor pelas glândulas écrinas. Desta forma, também tem sido usada para tratamento da hiperidrose palmar e axilar.^{10,11} Calor e suor são fatores conhecidos de piora nos pacientes com DHH e, frequentemente, ocorre exacerbação, durante os meses de verão.¹

Na literatura internacional, há poucos casos relatados do uso de TBA, no tratamento da DHH. Geralmente, ela é usada, em associação com outras

modalidades terapêuticas, para pacientes com doença grave ou resistente ao tratamento convencional^{12,13}. Recentemente, houve relato de uma melhora da doença com a aplicação isolada da TBA, comparável ao seu uso associado à dermoabrasão e laser erbium:YAG.¹⁴

Neste relato, o uso da TBA - como terapia adjuvante - é demonstrado em duas irmãs portadoras de DHH, com resposta limitada ao tratamento clássico.

RELATO DOS CASOS

Paciente 1: Mulher de 48 anos, com DHH confirmada histopatologicamente, em tratamento tópico e sistêmico com corticoides e antibióticos, há quatro anos. Relatava períodos recorrentes de exacerbação, principalmente no verão. Ao exame físico, apresentava placas eritematosas e maceradas, fissuras paralelas, vesículas flácidas e bromidrose nas axilas, região inframamária e inguinal bilateral (Figura 1). Durante o primeiro ano de acompanhamento, apresentou melhora temporária, com o uso sistêmico de antibióticos, tais quais: a trimetoprim/sulfametoxazol e a eritromicina e uso tópico de corticoides e clindamicina, bem como soluções e sabonetes antissépticos. Desenvolveu intolerância gastrointestinal à tetraciclina e não apresentou resposta à limeciclina (300mg/dia por 60 dias).

Paciente 2: Mulher de 65 anos de idade, descrevia lesões em áreas intertriginosas com prurido e queimação, há mais de 30 anos, e possuía laudo histopatológico realizado há 4 anos com diagnóstico de DHH. Referia uso frequente de creme de betametasona e gentamicina, sem acompanhamento médico regular. Ao exame físico, na região inframamária e axilar bilateral apresentavam grave atrofia cutânea e, nas regiões inguinais, placas eritematosas e maceradas com fissuras (Figura 2). A paciente foi orientada a suspender o uso de corticosteroides tópicos e se insti-

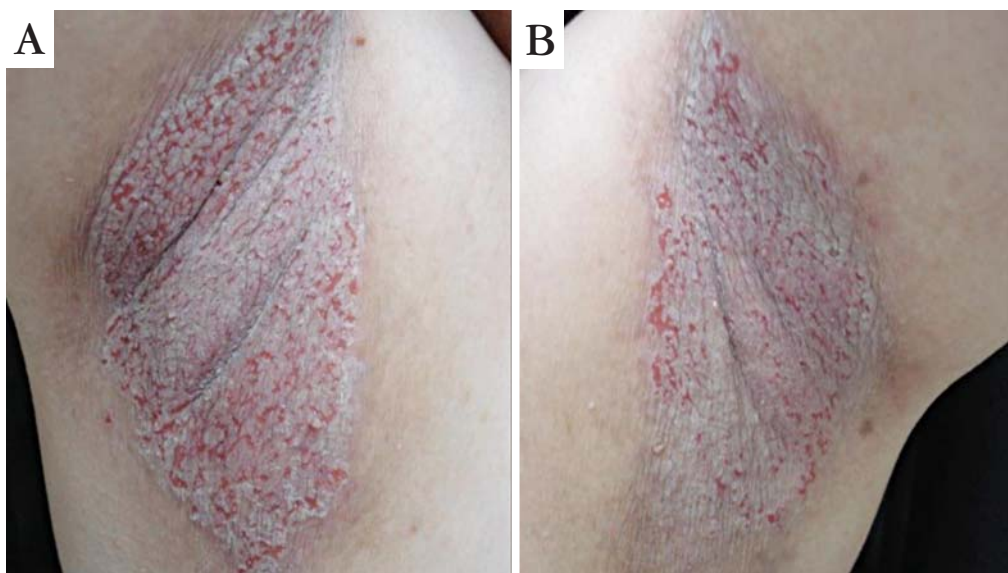


FIGURA 1: Lesões axilares recorrentes da paciente 1

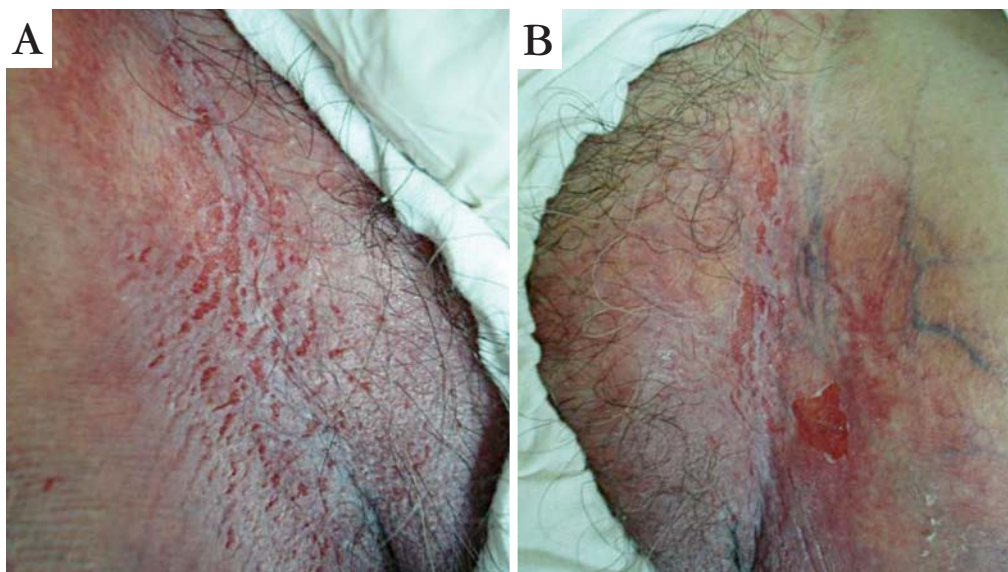


FIGURA 2: Lesões inguinais persistentes da paciente 2

tuiu tratamento com trimetoprim/sulfametoxazol oral, antiperspirantes e antissépticos tópicos. Após três meses, tentou-se a suspensão do antibiótico oral, mas a paciente apresentou recidiva das lesões e intolerância gastrointestinal ao uso de tetraciclina. Optou-se pela reintrodução do trimetoprim/sulfametoxazol.

Diante da falta de uma resposta satisfatória aos tratamentos utilizados, procedeu-se à aplicação (Figura 3) de 125U de TBA (frasco de 500U) na axila direita da paciente 1 e região inguinal direita da paciente 2 (50 pontos de injeção com distância de 1 cm, aplicação de 2,5U em cada ponto). Após duas semanas, foi tratada a axila esquerda da paciente 1 e a região inguinal esquerda da paciente 2 com a mesma dose de TBA (Figura 4). Em uma consulta de revisão, após 30 dias da segunda aplicação, observamos

importante melhora na paciente que tratou região inguinal e remissão completa na paciente que tratou axilas. Todos os medicamentos tópicos ou sistêmicos foram suspensos. Um mês após, a paciente 1 compareceu à consulta, referindo o surgimento de lesões na região inguinal, sem acometimento das axilas (Figura 5) e a paciente 2 apresentava lesões axilares e discreta área residual eritematosa e, minimamente, macerada nas regiões inguinais (Figura 6). Foi prescrito clindamicina tópica e medidas locais.

DISCUSSÃO

As lesões da DHH costumam surgir logo após a puberdade, comprometendo principalmente, os anos de vida ativa dos pacientes.¹⁵ A sensação dolorosa ou prurido nas zonas de erosão intertriginosas

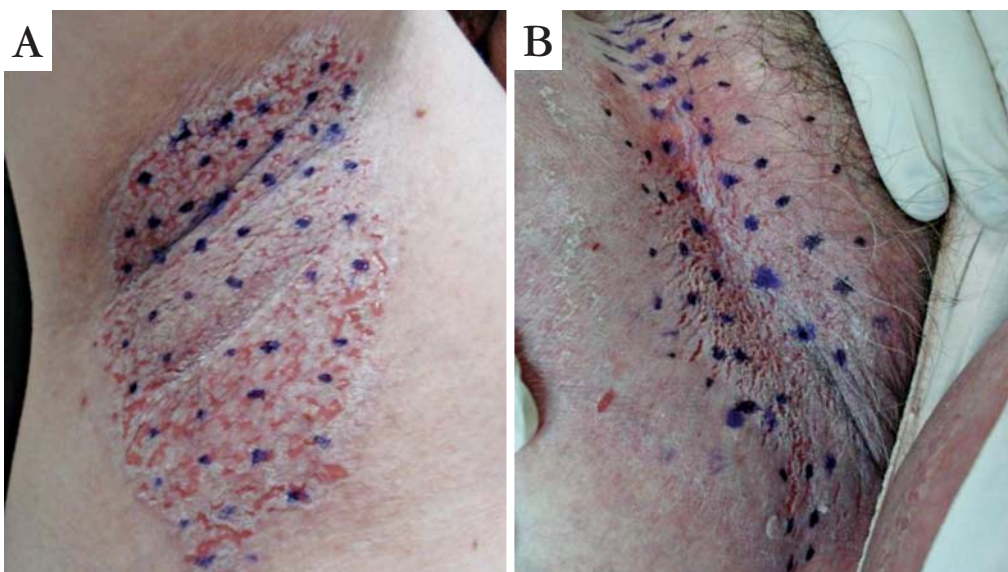


FIGURA 3: Marcação para tratamento com TBA nas lesões do lado direito de ambas pacientes

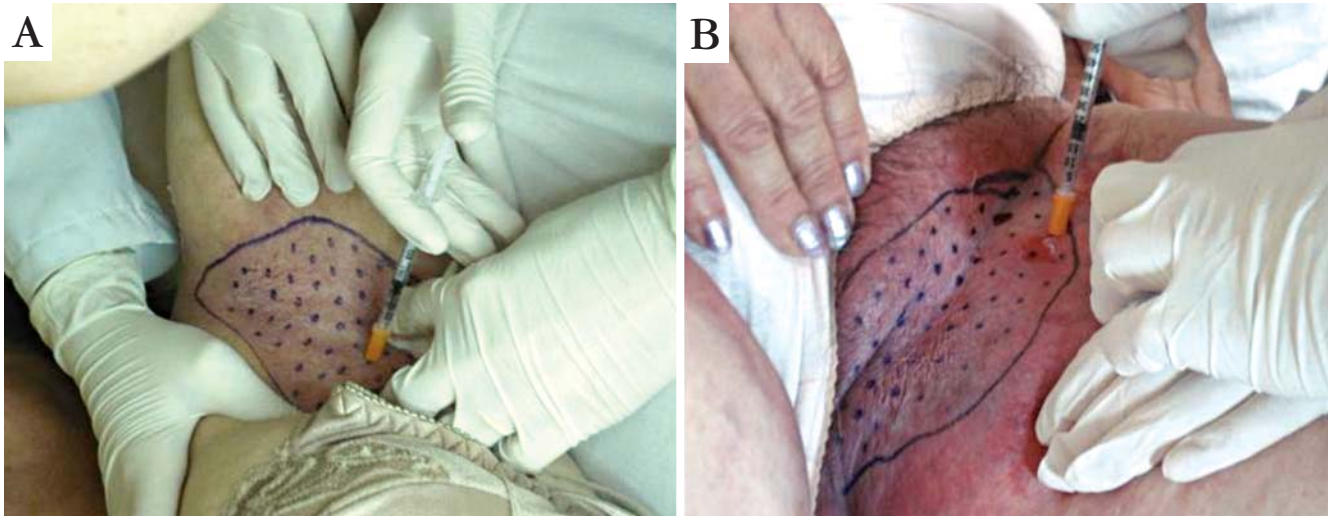


FIGURA 4: Aplicação da TBA nas lesões do lado esquerdo de ambas pacientes

e o odor fétido das lesões da DHH comprometem muito a qualidade de vida dos pacientes. Por esse motivo, é recomendado um tratamento intensivo, incluindo aqueles pacientes com poucas lesões.¹⁶ Lapiere *et al.* relataram o caso de um paciente em que foi feita aplicação de 50U de TBA, em cada axila, tendo remissão completa das lesões nesses locais,¹² evolução semelhante à nossa paciente 1, que, durante o verão, iniciou com lesões inguinais, região não tratadas com TBA, enquanto permanecia assintomática nas axilas.

Kang et al. relataram o uso da TBA na região inguinal em uma mulher de 46 anos, com doença grave, que estava em tratamento com altas doses de corticoesteróide oral. Nesse caso, foi utilizada a dose inicial de 100U de TBA, no lado direito, com posterior

complementação no lado esquerdo. A dose do corticosteroide foi reduzida, entretanto não foi possível suspendê-lo, mostrando o papel adjuvante da TBA em pacientes com doença grave.¹³ Na paciente 2 do presente relato, foi utilizada uma dose menor, o que pode ter contribuído para a não remissão completa das lesões. Todavia, a paciente apresentava, no seguimento, lesões discretas, apesar do intenso calor e umidade de nosso clima, à época.

O mecanismo postulado para explicar a resposta à TBA na DHH é a menor sudorese em resposta ao calor. Provavelmente, a redução da umidade age na redução da colonização por micro-organismos (fúngicos e bacterianos) envolvidos nas exacerbações. Também levaria a menor irritação provocada pelo atrito natural nas áreas de dobras.¹²



FIGURA 5: Hiperchromia residual na paciente que tratou axilas, dois meses após aplicação da TBA

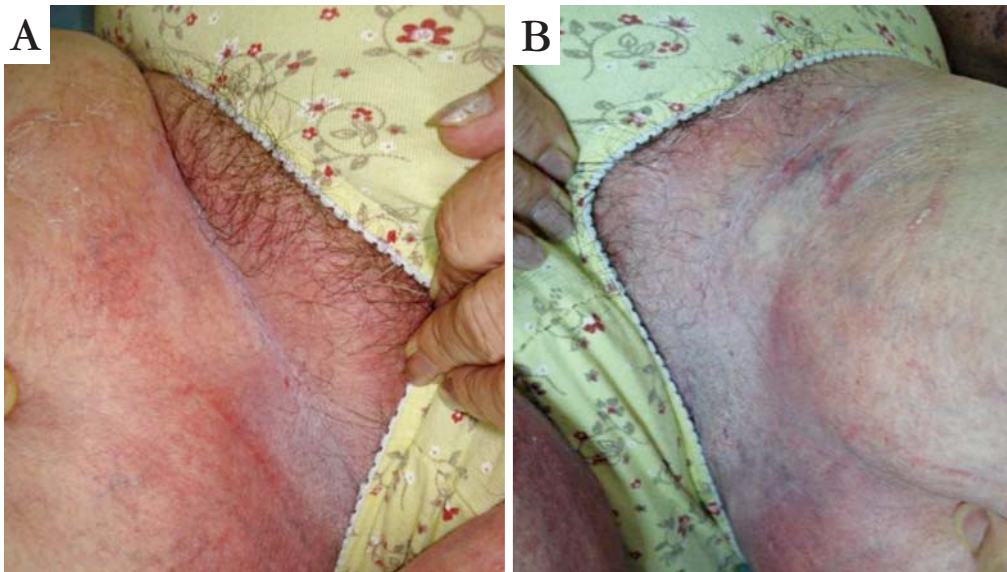


FIGURA 6: Lesões mínimas na paciente que tratou região inguinal, dois meses após aplicação da TBA

Apresentamos dois casos nos quais a TBA se mostrou um bom adjuvante em pacientes com doença recorrente e resposta limitada ao tratamento clássico. Seu uso tornou possível poupar a utilização de antibióticos sistêmicos e corticosteroides tópicos, o que foi principalmente valioso na paciente que já

apresentava sinais avançados de atrofia cutânea em áreas de dobras. A TBA consistiu uma terapia de fácil aplicação e de boa tolerância. O custo elevado é um fator limitante para seu uso rotineiro e estudos maiores são necessários para definir eficácia e relação custo-benefício dessa intervenção. □

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao laboratório Galderma a doação do frasco de toxina botulínica utilizado para o tratamento das pacientes deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Hohl D, Mauro T. Darier Disease and Hailey-Hailey Disease. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. New Haven: 2008. Mosby; p. 791-800.
2. Silveira KS, Zac RI, Oliveira PJV, Neves DR, Barbosa VG, Café MEM. Caso para Diagnóstico. Mosaicismo na Doença de Hailey-Hailey. *An Bras Dermatol*. 2009;84:680-1.
3. Oliveira MP. Ocorrência familiar da doença de Darier e doença de Hailey-Hailey. *An Bras Dermatol*. 1980; 55:203-6.
4. Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol*. 1992; 126:275-82.
5. Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 Suppl 6:2-8.
6. Shons AR. Wide excision of perineal Hailey-Hailey disease with healing by secondary intention. *Br J Plast Surg*. 1989; 42:230-32.
7. Hamm H, Metze D, Brocker EB. Hailey-Hailey disease. Eradication by dermabrasion. *Arch Dermatol*. 1994; 130:1143-9.
8. Touma DJ, Krauss M, Feingold DS, Kaminer MS. Benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease). Treatment with the pulsed carbon dioxide laser. *Dermatol Surg*. 1998; 24:1411-4.
9. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol*. 1999; 135:423-7.
10. Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP, Patnaik R, Iyer S. Efficacy and safety of Botulinum toxin type A in the treatment of palmar hyperhidrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg*. 2002;28:822-7.
11. Lowe PL, Cerdan-Sanz S, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: efficacy and duration with repeated treatments. *Dermatol Surg*. 2003;29:545-8.
12. Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg*. 2000;26:371-4.
13. Kang NG, Yoon TJ, Kim TH. Botulinum toxin type A as an effective adjuvant therapy for Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg*. 2002;28:543.
14. 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.
15. Fonseca APM, Fonseca WSM, Araújo RC. Bulose Crônica Benigna Familiar: a propósito de um caso. *An Bras Dermatol*. 1993;68:57-60.
16. Gisondi P, Sampogna F, Annessi G, Girolomoni G, Abeni D. Severe impairment of quality of life in Hailey-Hailey disease. *Acta Derm Venereol*. 2005;85:132-5.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Giancarlo Rezende Bessa

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Rua: Sarmiento Leite, 245. Centro.

90050-170 Porto Alegre - RS.

Tel./Fax: 51 33039000 / 51 33038810

E-mail: gianmed@yahoo.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Bessa GR, Grazziotin TC, Manzoni AP, Weber MB, Bonamigo RR. Tratamento da doença de Hailey-Hailey com toxina botulínica tipo A. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):717-22.