

# Enfermedad de Hailey-Hailey

## Hailey-Hailey's disease

Mariana Franco,<sup>1</sup> Daniela Malieni,<sup>1</sup> Anahí Belatti<sup>1</sup> y Ricardo Luis Galimberti<sup>2</sup>

### RESUMEN

La enfermedad de Hailey-Hailey es una genodermatosis rara, producida por mutaciones en el gen ATP2C1. Se caracteriza por afectar áreas de pliegues, simulando intertrigos de diversas etiologías, lo que genera un retraso en su diagnóstico y tratamiento. Debido a su carácter crónico y a los síntomas que ocasiona, como dolor y fetidez, suele afectar la calidad de vida de los pacientes.

Se han propuesto numerosos tratamientos tópicos, físicos y sistémicos. Hasta la fecha no existen modalidades terapéuticas que sean totalmente efectivas, si bien el láser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) ha logrado remisiones prolongadas (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(4): 268-276).

### Palabras clave:

*genodermatosis, pénfigo crónico familiar benigno.*

### ABSTRACT

Hailey-Hailey's disease is a rare hereditary disease caused by ATP2C1-gene mutations. It affect the folds, simulating intertrigo of various etiologies, leading to a delay in diagnosis and treatment. Its chronic nature, and symptoms such as pain and bad odour, affects the quality of life of patients.

Numerous topical, physical and systemic treatments have been proposed. To date there are no fully effective treatment modalities, although CO<sub>2</sub> LASER has achieved prolonged remissions (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(4): 268-276).

### Keywords:

*genodermatosis, benign familial chronic pemphigus.*

**Fecha de recepción:** 05/12/2010 | **Fecha de aprobación:** 01/03/2011

## Introducción

La enfermedad de Hailey-Hailey o pénfigo crónico familiar benigno fue descrita por primera vez en 1939 por los hermanos Hailey.<sup>1-2</sup> Es una genodermatosis rara, de herencia autosómica dominante, que se presenta entre la tercera y cuarta década de la vida.<sup>3</sup> 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. Se han identificado factores desencadenantes como fricción, exposición solar, calor, frío y agentes infecciosos. El proceso es benigno, pero se acompaña de dolor, prurito y fetidez en muchos de los casos, lo cual interfiere con las actividades diarias del paciente.<sup>1,3-5</sup>

Con frecuencia existe un retraso en el diagnóstico, dado que la morfología de las lesiones es muy variable, confundiendo a menudo con eccema, infecciones bacterianas o micóticas.<sup>1-3</sup>

Su patogenia es poco clara. En los últimos años se han realizado numerosas investigaciones que comenzaron a dilucidar la etiología de esta entidad.<sup>5-7</sup>

Hasta la fecha carece de un tratamiento totalmente efectivo.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Médica asociada

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Mariana Franco: francomariana@yahoo.com.ar

## Etiopatogenia

La enfermedad de Hailey-Hailey es una genodermatosis de herencia autosómica dominante, penetrancia incompleta y expresividad variable.<sup>1,3-4</sup> Se produce por múltiples mutaciones heterocigotas en el gen ATP2C1, localizado en el cromosoma 3q21-q24.<sup>3,8-9</sup> Este gen codifica la proteína hsPCA1<sup>1a</sup> localizada en la membrana del aparato de Golgi, la cual regula los niveles de Ca<sup>2+</sup> intracitoplasmático. De esta manera, se altera la concentración de este ión entre el aparato de Golgi y el citosol, lo que determina una falla en la diferenciación epidérmica.<sup>10-11</sup>

La piel tiene un rol especial respecto de la homeostasis del calcio en comparación con otros tejidos y órganos. Este ión juega un papel clave como segundo mensajero en una variedad de procesos fisiológicos y celulares, y la concentración de Ca<sup>2+</sup> intracelular es regulada por múltiples mecanismos. En la epidermis, el gradiente de concentración de Ca<sup>2+</sup> extracelular determina la diferenciación de los queratinocitos. Esta concentración es 10.000 veces mayor que la intracelular. Las bombas de calcio de la membrana plasmática, el retículo sarco-endoplásmico, el aparato de Golgi y la mitocondria regulan el transporte de este ión entre los distintos compartimientos. La bomba de calcio de la membrana plasmática transfiere iones de Ca<sup>2+</sup> desde el citosol hacia el fluido extracelular. La bomba de calcio del retículo sarco-endoplásmico y del aparato de Golgi transportan Ca<sup>2+</sup> del citosol hacia su interior. El retículo sarco-endoplásmico es considerado el depósito de Ca<sup>2+</sup> intracelular más importante, si bien en los queratinocitos esta función la desempeñaría el aparato de Golgi.<sup>12-14</sup>

Existe un único gradiente del Ca<sup>2+</sup> extracelular presente en la epidermis sana, con bajos niveles en la capa basal y altos niveles en la granulosa. Este gradiente impresiona ser un elemento clave en la diferenciación epidérmica, a través de la comunicación entre los queratinocitos y el espacio extracelular, en el cual el receptor sensor del Ca<sup>2+</sup> juega un papel importante. El gradiente epidérmico del Ca<sup>2+</sup> se disipa en minutos ante perturbaciones en la permeabilidad de la barrera cutánea por distintos estímulos, y se restablece en un período de entre 6 a 24 horas bajo condiciones normales. Durante el proceso de reparación hay una pequeña sobrecarga en la concentración del Ca<sup>2+</sup> extracelular a nivel de la capa espinosa y suprabasal. Este incremento es importante para reforzar las conexiones desmosómicas. Este proceso ha demostrado ser importante para la piel en la reparación que sigue a una injuria.<sup>10-11,13-14</sup> El hecho de que la hsPCA1 sea un transportador de alta afinidad y baja capacidad del Ca<sup>2+</sup>, implica que esta bomba sirve para mantener un reservorio estable de este ión, el cual es necesario para un adecuado funcionamiento celular. Debido al déficit de la hsPCA1, los queratinocitos tienen bajos niveles de Ca<sup>2+</sup> intra-Golgi, altos niveles citoplasmáticos y no responden ante el aumento del



**Foto 1.** Placas erosivas de 1-2 cm de diámetro, ovaladas, de límites netos con costras melicéricas, superficie exudativa, brillante, con pequeñas vesículas a nivel central, que asientan sobre una base eritematosa, en la región del escote.



**Foto 2.** Placas de aspecto hipertrófico, eritematosas, maceradas, localizadas en la axila izquierda.

1a. ATPasa transportadora de calcio-magnesio.





**Foto 3.** Placa parda eritematosa, liquenificada, fisurada, que compromete pliegue inguinal derecho y escroto.



**Foto 4.** Placa blanquecina de bordes netos eritemato-escamosos, superficie macerada, con pequeñas erosiones de fondo rojizo y pápulas en la periferia, localizada en el pliegue submamario izquierdo.

$\text{Ca}^{2+}$  extracelular. Por lo tanto, la disminución de los depósitos de este ión intracelular, tanto a nivel del aparato de Golgi como del retículo sarco-endoplásmico, podrían alterar la diferenciación terminal a nivel de la translación, procesamiento, maduración, ensamble y tráfico de las proteínas asociadas a la membrana, que intervienen en la adhesión celular y en el transporte del calcio.<sup>10,13</sup> Sin embargo, los queratinocitos de la enfermedad de Hailey-Hailey tienen cantidades normales de proteínas desmosómicas.<sup>10-11</sup>

Hasta la fecha, no se ha podido determinar con exactitud la distribución epidérmica de la hsPCA1. El hecho de que el contenido de  $\text{Ca}^{2+}$  de la capa granulosa disminuye en la enfermedad de Hailey-Hailey, indica que esta capa está más afectada. La expresión de esta proteína se encuentra disminuida en gran medida en la piel comprometida, y sólo levemente en la piel sana.<sup>10-11</sup>

Dicha alteración conduce a un defecto generalizado de la adhesión de los queratinocitos, que permanece subclínico hasta la tercera y cuarta década de la vida. Se manifiesta ante determinados estímulos físicos externos, como la fricción, luz ultravioleta, calor, congelamiento, infecciones y la coexistencia con otras dermatosis (psoriasis, dermatitis de contacto o dermatitis seborreica). Los queratinocitos epidérmicos, al estar expuestos a estos traumatismos, pierden sus conexiones intercelulares y se produce la acantólisis.<sup>4-6,10</sup> Se observó que los factores exacerbantes producen una disminución aún mayor en la expresión de la hsPCA1, suficiente para que la enfermedad se manifieste.<sup>10</sup> El defecto estructural puede estar presente en toda la piel, pero no afecta el folículo piloso ni los canales de las glándulas sudoríparas.<sup>1</sup> Se publicó un caso asociado con hepatotoxicidad fatal, que sugiere que este transportador podría ser importante en otros órganos. El ATP2C1 también se expresa en otros tejidos, como el hígado.<sup>11</sup>

## Epidemiología

Aunque la enfermedad de Hailey-Hailey 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 misma. Existen antecedentes familiares en el 70% de los casos, siendo el 30% restante, casos esporádicos.<sup>4-5</sup> No se ha observado predilección por sexos ni razas.<sup>4</sup> La incidencia se estima en 1:50.000.<sup>10</sup>

## Manifestaciones clínicas

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 escamocostras (foto 1). 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 cicatrices, pudiendo existir hiperpigmentación residual.<sup>1,3-4,6,15-18</sup>

En la mayoría de los pacientes la enfermedad tiene una extensión limitada, sin embargo se han publicado casos de eritrodermia.<sup>2,4,15</sup> Aunque el defecto estructural subyacente puede estar presente en la totalidad de la piel, lo más habi-

tual es que las lesiones se localicen en los grandes pliegues (axilas, ingles, región inframamaria, antecubital y poplítea) y en el cuello, sitio donde suelen comenzar las lesiones<sup>3,5</sup> (fotos 2, 3 y 4). Con menor frecuencia, se observan en los hombros, en la espalda, el escote y el rostro<sup>16</sup> (foto 5). También se han descrito lesiones que pueden confundirse con una dermatitis seborreica cuando se localizan en el cuero cabelludo (foto 6), y con una candidosis, en la región perianal. No obstante, algunos autores consideran a estas patologías como posibles factores desencadenantes.<sup>2,4,15</sup>

Las mucosas pueden afectarse, si bien no es lo habitual. Se han comunicado casos con compromiso de la mucosa oral, esofágica, laríngea, perineal, vulvovaginal, conjuntival, a veces como única manifestación<sup>1-2,4,15,17</sup> (foto 7).

Debido a que las manifestaciones clínicas son muy variadas e inespecíficas, es común que exista un retraso en el diagnóstico, y resulta habitual la confusión con eccema, infecciones micóticas y bacterianas. Por lo tanto, para arribar al diagnóstico es importante realizar una historia clínica completa, identificando los antecedentes familiares, la correlación de las lesiones con los factores desencadenantes y los síntomas acompañantes. Los pacientes suelen identificar factores externos (traumatismos mínimos, la fricción con vestimentas, el sudor, el calor, el frío, entre otros) como factores desencadenantes de las lesiones.<sup>1-4</sup> En el estudio efectuado por Burge *et ál.*, el 17% de las mujeres refirió exacerbación premenstrual.<sup>2,5</sup> Otros estudios mencionan que el curso de la enfermedad no parece modificarse con el embarazo o el ciclo menstrual. Algunos pacientes refieren que el estrés agrava la sintomatología.<sup>4,6</sup> También las infecciones bacterianas, fúngicas o virales, han sido implicadas en el inicio o exacerbación de las lesiones.<sup>2,4</sup> Un fenómeno similar al de Koebner puede ser observado si hay otras dermatosis coexistentes, como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis por estasis o úlceras en las piernas.<sup>2</sup>

Las lesiones suelen comenzar dentro de las 24 horas del traumatismo físico. La sintomatología suele ser más intensa en el verano, si bien en el estudio realizado por Burge *et ál.*, el 36% de los pacientes refirió mejoría con la exposición solar.<sup>2,4,5,19</sup>

Los pacientes suelen manifestar prurito, ardor, dolor y fetidez, síntomas que en muchas ocasiones interfieren con sus actividades diarias, laborales y sociales.<sup>2,4,19-21</sup> Burge *et ál.* describieron un signo ungueal en el 70% de los pacientes, que consiste en la presencia de múltiples bandas blancas longitudinales, que podría ayudar en el diagnóstico de la enfermedad.<sup>2,4</sup>

## Histología

Debido a las diversas manifestaciones clínicas de esta enfermedad, el diagnóstico definitivo se obtiene mediante el estudio histológico de la piel comprometida.<sup>4</sup> Se caracteriza por la formación de hendiduras o ampollas intraepidérmicas secundarias a la acantólisis suprabasal. La acantólisis sue-



**Foto 5.** Placas eritemato-escamo-costrosas, de disposición lineal, policíclicas, con tendencia a la curación central, ubicadas en la región dorsal superior.



**Foto 6.** Múltiples erosiones cubiertas por costras melicéricas, con abundante secreción purulenta, a nivel del cuero cabelludo.

le ser extensa y afectar a 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 acantólisis respeta el epitelio de las estructuras anexas. Pueden existir queratinocitos disqueratósicos y, en ocasiones, cuerpos redondos en la capa granulosa. En la cavidad de las ampollas se observan células acantolíticas, aisladas o en grupos. La presencia de neutrófilos en el interior de la ampolla o en la costra paraqueratósica superficial es sugestiva de impetiginización secundaria. Frecuentemente se observan las papilas dérmicas elongadas y cubiertas por una o pocas capas de queratinocitos





**Foto 7.** Múltiples pápulas blanco-grisáceas, que se agminan conformando placas de aspecto verrugoso y macerado, a nivel de los labios mayores.

que protruyen en el interior de las ampollas, semejando vellosidades. En la dermis superficial puede haber un infiltrado linfocitario perivascular de variada intensidad.<sup>1,3-4,6,15</sup> (foto 8).

Los estudios de inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta son siempre negativos, a diferencia de las enfermedades ampollares autoinmunes.<sup>1,3-4,19</sup> La microscopia electrónica muestra un defecto en la adhesión desmosómica con separación de los tonofilamentos.<sup>15</sup>

## Diagnósticos diferenciales

Desde el punto de vista clínico se debe diferenciar de las dermatosis que cursan con un *rash* pruriginoso en las áreas intertriginosas, como son la dermatitis de contacto, la dermatitis atópica, la tinea cruris, el pénfigo vulgar y vegetante, la psoriasis invertida e intertrigos de diversas etiologías.<sup>19</sup>

Respecto de la morfología de las lesiones, aquellas que sean blanquecinas sobre un fondo erosivo hacen pensar en intertrigos candidiásicos. El examen micológico puede desorientar, demostrando la presencia de levaduras y pseudomicelios, pero

estas lesiones no desaparecen con el tratamiento antifúngico exclusivo, ya que coexisten sensibilizando al enfermo. El aspecto circinado con bordes eritemato-escamosos y tendencia a la cicatrización central puede semejar una dermatoficia. En este caso, el examen micológico es siempre negativo (foto 3). Las lesiones costrosas y exudativas semejan un impétigo. Las lesiones eritemato-escamo-costrosas deben diferenciarse de la dermatitis de contacto.<sup>18</sup> Los pacientes tienen un riesgo aumentado para desarrollar dermatitis de contacto alérgicas a los medicamentos tópicos utilizados. Esto se debe a que es una enfermedad crónica, que requiere tratamientos prolongados con preparaciones tópicas y que la función de la barrera cutánea se encuentra disminuida.<sup>22</sup>

El test de contactantes debería ser efectuado en los pacientes con una enfermedad de larga data o en los casos que no respondan a los tratamientos instaurados.<sup>2,22</sup>

La localización en el cuero cabelludo plantea el diagnóstico diferencial con la dermatitis seborreica, si bien la misma puede ser un factor desencadenante.<sup>2,4,18</sup>

Desde el punto de vista histológico, los diagnósticos diferenciales se plantean con dermatosis que presentan acantosis suprabasal y disqueratosis, como el pénfigo vulgar, la enfermedad de Darier-White y la enfermedad de Grover o dermatosis acantolítica transitoria (cuadro 1).<sup>4-6,15</sup>

## Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico ni totalmente efectivo de la enfermedad. Tampoco existen medidas profilácticas efectivas, salvo proteger la piel de la fricción, el calor y los demás factores precipitantes. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento tópico combinado con corticoides, antibióticos y/o antifúngicos, debido a que reduce la sobreinfección asociada y disminuye la fetidez. El uso de antibióticos orales, a dosis bajas y durante períodos cortos, ha sido útil en algunos pacientes.<sup>1,3-4,6</sup> Si las lesiones no mejoran con el tratamiento clásico descrito, debe descartarse la sobreinfección por herpes simplex o una dermatitis de contacto, ya que ambos procesos tienen una mayor incidencia en estos pacientes.<sup>2,4,22</sup> También se han utilizado otras opciones terapéuticas (fármacos por vía tópica u oral, procedimientos quirúrgicos y físicos) en caso de enfermedad extensa, recidivante y rebelde al tratamiento inicial.<sup>3</sup>

## Tratamiento tópico

Se describen a continuación distintas opciones terapéuticas tópicas, diferentes de los corticoides, antibióticos y antimicóticos.

Los análogos tópicos de la vitamina D3, como el tacalcitol, calcipotriol y calcitriol, fueron efectivos en casos aislados de pacientes con enfermedad resistente a otros tratamientos tópicos y quirúrgicos. El mecanismo de ac-

**CUADRO 1. Diagnósticos diferenciales histológicos**

	Hailey-Hailey	Pénfigo vulgar	Darier-White	Grover
Acantólisis suprabasal	+	+ (afecta anexos)	+/-	focal
Disqueratosis	+	-	+++ Cuerpos redondos y granos	focal
IFD	-	+	-	-

ción de los mismos es desconocido. Es posible que éstos inhiban la acantólisis al incrementar la disponibilidad de calcio intracelular en los queratinocitos.<sup>23</sup>

Respecto del tacalcitol (2 mg/g) y calcitriol (3 µgr/g), se observó la remisión de las lesiones luego de la aplicación de ungüento 2 veces/día durante 4 semanas, sin efectos secundarios ni absorción sistémica.<sup>3,7</sup>

La ciclosporina tópica al 0,1% en una aplicación diaria que se ha usado con éxito en 2 pacientes, con una absorción sistémica prácticamente nula.<sup>3,24</sup>

El tacrolimus tiene un mecanismo de acción similar al de la ciclosporina, pero es 10 a 100 veces más potente in vitro, con una mayor absorción cutánea. Ambos inhiben la calcineurina, bloqueando la activación, la proliferación de los linfocitos T y la producción de citoquinas. La eficacia del tratamiento con ciclosporina y tacrolimus sugiere que la inmunidad celular juega un papel en la patogenia de esta enfermedad. Las lesiones se producen cuando factores externos inducen una cascada de mediadores inflamatorios y el reclutamiento de los linfocitos T.<sup>3,24</sup>

Los efectos adversos consisten en prurito o irritación local, los cuales son transitorios y disminuyen a medida que las lesiones van mejorando.<sup>24</sup>

Dammak *et ál.* publicaron el caso de un paciente con compromiso axilar e inguinal, en el que utilizaron 5 fluorouracilo en crema al 5%, tres veces/semana por 3 meses, y luego una vez/semana por 3 meses más como mantenimiento, y obtuvieron buenos resultados.<sup>25</sup>

## Tratamiento sistémico

Se han utilizado múltiples opciones terapéuticas para los casos rebeldes a los tratamientos tópicos, como la vitamina E, metotrexato, talidomida o PUVA. Éstos pueden mejorar o controlar la enfermedad a largo plazo, pero en algunos pacientes no son efectivos.<sup>1,3</sup>

En pacientes con enfermedad extensa se ha usado la metilprednisona en dosis de 20-40 mg/día con buen respuesta.<sup>3</sup>

La vitamina D<sub>3</sub> por vía oral ha sido efectiva, si bien su uso se ve limitado por los efectos adversos metabólicos que produce.<sup>3,23</sup>

Se ha usado la dapsona en forma efectiva a dosis entre 100-200 mg/día, con dosis de mantenimiento de 50 mg/día.

Los retinoides, como la isotretinoína o el tretinoina, se han utilizado a dosis de 1mg/kg/día con resultados variables.

La ciclosporina oral es efectiva a 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.<sup>3,25</sup>

Norman *et ál.* utilizaron el etanercept, una proteína de fusión dimérica que se une al factor de necrosis tumoral alfa inhibiendo su actividad, en un paciente con enfermedad de Hailey-Hailey refractaria a tratamientos tópicos y quirúrgicos, con buenos resultados.<sup>26</sup> En 2008, Hurd *et ál.* publicaron el primer caso de un paciente con esta dermatosis refractario a múltiples tratamientos tópicos y sistémicos, que presentó una buena respuesta a la administración intramuscular de alefacept 15 mg semanal por 12 semanas.<sup>27</sup>

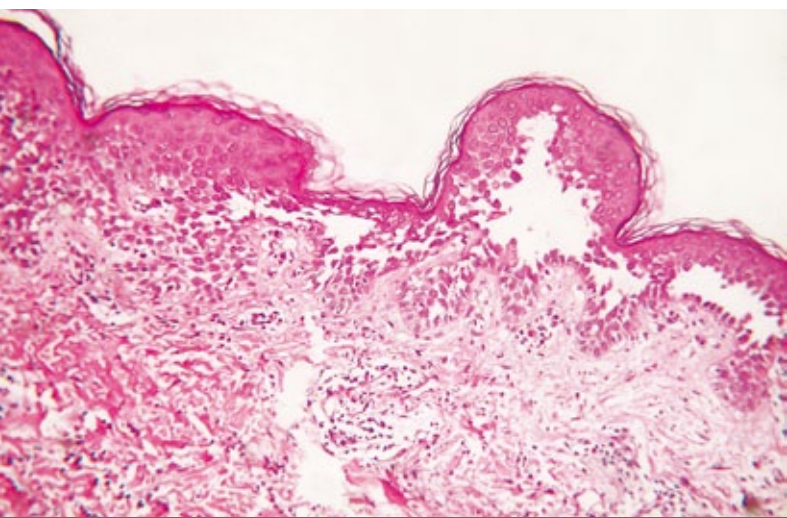
## Tratamiento quirúrgico

En aquellos pacientes que no responden a ningún tratamiento deben contemplarse las modalidades quirúrgicas, como la escisión seguida de autoinjerto de piel, la criocirugía, la dermabrasión o la vaporización con láser de CO<sub>2</sub>.<sup>4</sup> Este último es una alternativa terapéutica rápida, con selectividad, especificidad y precisión de acción sobre los tejidos.<sup>28</sup> También, se ha usado el láser Erbio-YAG para la ablación más superficial de áreas más extensas de tejido, con menor daño térmico y cicatrización más rápida, en comparación con el láser de CO<sub>2</sub>.<sup>3,29-30</sup> Se observaron remisiones prolongadas de hasta 3 años, sobre todo con la dermabrasión.<sup>5</sup>

Estos métodos eliminan la epidermis respetando los anexos. Se propuso la hipótesis de que la cicatrización tendría lugar a partir de los folículos pilosos y los canales de las glándulas sudoríparas, con un fenotipo distinto al de los queratinocitos interfoliculares, y así estas células no mostrarían los signos morfológicos de la enfermedad de Hailey-Hailey.<sup>6,30</sup> En aquellos casos que no responden a ningún tratamiento y son incapacitantes para el paciente, puede efectuarse la escisión del área afectada seguida de injerto. Esta técnica se asocia con alta morbilidad, sobre todo en la localización perianal y genitocrural, con riesgo de infección y pérdida del injerto, retracciones cutáneas con disminución de la movilidad y resultados cosméticos pobres.<sup>3</sup>

## Tratamiento físico

Otras terapéuticas, como el PUVA, la radioterapia superficial y la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico, se han empleado en casos recalcitrantes.<sup>6</sup>



**Foto 8.** Ampolla intraepidérmica suprabasal, cuyo techo está formado por varias hileras de queratinocitos unidos parcialmente, que determinan una imagen típica de “pared de ladrillos dilapidada”. Se observan las papilas dérmicas cubiertas por una o pocas capas de queratinocitos, que protruyen en el interior de la ampolla semejando vellosidades. Aisladas células acantolíticas en el interior de la ampolla. En la dermis superficial se observa leve infiltrado linfocitario. 40x hematoxilina-eosina.

Ruiz-Rodríguez *et al.* describieron el uso de la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico en la enfermedad de Hailey-Hailey. Consistió en la aplicación de ácido 5-aminolevulínico al 20% en emulsión sobre el área afectada. Se ocluyó la zona con plástico durante 4 horas y luego se irradió con una luz policromática de onda continua, de 590 a 700 nm con una irradiación de 120 mW/cm<sup>2</sup> durante 30 minutos. No se observaron efectos adversos en los dos pacientes tratados. Los resultados clínicos y cosméticos fueron excelentes, y se observó una remisión prolongada con un período de seguimiento de 19 y 25 meses. El mecanismo de acción de esta terapia en la enfermedad de Hailey-Hailey se desconoce hasta la fecha.<sup>3,31</sup> Fernández Guarino *et al.* publicaron un trabajo posterior, en el que utilizaron ácido metil amino-levulínico tópico en 3 pacientes —se emplearon parámetros diferentes—, y se obtuvieron resultados desfavorables.<sup>32</sup>

## Toxina botulínica

Se ha propuesto el uso de la toxina botulínica de tipo A, como una alternativa no quirúrgica, segura y efectiva, en casos aislados de enfermedad de Hailey-Hailey con compromiso axilar. Se utilizó en las dosis habituales para la hiperhidrosis axilar. Produce una inhibición de la transmisión colinérgica en las fibras posganglionares simpáticas de las glándulas sudorípa-

ras, lo que reduce la sudoración, la cual es un factor agravante y desencadenante de la enfermedad de Hailey-Hailey. Se sugiere su uso como terapéutica adyuvante, sin efectos secundarios y con una acción duradera.<sup>3,6,33</sup>

## Evolución y pronóstico

El curso de la enfermedad es crónico y evoluciona por brotes que duran meses, intercalándose con períodos de remisión. Muchos pacientes suelen mejorar con la edad.<sup>2,6</sup>

## Compromiso de la calidad de vida

Si bien es una dermatosis benigna, puede presentarse con síntomas como dolor, ardor, prurito y olor desagradable. El dolor es el síntoma más molesto y el prurito, el más frecuente. Aunque no se altera el estado general de los pacientes, muchos refieren que su enfermedad interfiere con las actividades diarias, afectando su calidad de vida.<sup>1,2,4,19</sup>

## Enfermedad de Hailey-Hailey y desarrollo de neoplasias cutáneas

Se han descrito tres casos de neoplasias cutáneas que se desarrollaron sobre las lesiones de esta enfermedad: un carcinoma basocelular y un carcinoma espinocelular, que aparecieron sobre las lesiones luego de tratamientos efectuados con radioterapia y arsfenamina; y un carcinoma espinocelular de novo.

La mayoría de estos casos estuvo asociada a factores de riesgo predisponentes como exposición solar, irradiación o drogas. Se desconoce la incidencia verdadera del desarrollo de cáncer sobre estas dermatosis.<sup>16</sup>

## Conclusión

La enfermedad de Hailey-Hailey es una genodermatosis que condiciona la calidad de vida de los pacientes, debido a la localización de las lesiones, los síntomas acompañantes y el retraso en el diagnóstico, que lleva a dilatar el tratamiento. Para arribar al diagnóstico correcto es importante realizar una historia clínica completa, identificando los antecedentes familiares, la correlación de las lesiones con los factores desencadenantes y los síntomas acompañantes.

Si bien algunos tratamientos, como la dermabrasión, la criocirugía o el láser de CO<sub>2</sub>, logran remisiones a largo plazo; todavía no se han descubierto modalidades terapéuticas que sean totalmente efectivas. Futuros estudios serán necesarios para avanzar en su etiología, y así poder desarrollar nuevas terapéuticas a nivel genético-molecular.



## Bibliografía

1. Lafuente R.F., Rodero J., Morales A.L., Zaballos P. et al. Pénfigo crónico familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey). A propósito de un caso, *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.*, 2002, 30: 116-119.
2. Burge S.M. Hailey - Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis, *Br. J. Dermatol.*, 1992, 126: 275-282.
3. Sánchez M.P., Pérez J., Lázaro A.C., Grasa M.P. et al. Enfermedad de Hailey-Hailey y modalidades terapéuticas, *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.*, 2005, 33: 83-90.
4. Vélez A., Medina I., Moreno J.C. Enfermedad de Hailey-Hailey, *Piel*, 2001, 16: 272-277.
5. Chavarría E., Mauleón C., González-Carrascosa M., Bueno C. et al. Casos para el diagnóstico. Placas eritematosas erosivas en caras laterales del cuello, axilas e ingles, *Actas Dermosifiliogr.*, 2004, 95: 467-469.
6. Bores A.M., Bores I.A., Chichotky E., Allamtresse J. et al. Pénfigo familiar benigno crónico: causa de rechazo conyugal, *Revista de la Asociación Médica Argentina*, 2006, 119: 31-35.
7. Bianchi L., Chimenti M.S., Giunta A. Treatment of Hailey-Hailey disease with topical calcitriol, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004, 51: 475-476.
8. Dobson-Stone C., Fairclough R., Dunne E., Brown J. et al. Hailey-Hailey disease: molecular and clinical characterization of novel mutations in the ATP2C1 gene, *J. Invest. Dermatol.*, 2002, 118: 338-343.
9. Zhang X.Q., Wu H.Z., Li B.X., Xu Y.S. et al. Mutations in the ATP2C1 gene in Chinese patients with Hailey-Hailey disease, *Clin. Exp. Dermatol.*, 2006, 31: 702-705.
10. Szigeti R., Keller Mayer R. Autosomal-dominant calcium ATPase disorders, *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126: 2370-2376.
11. Behne M.J., Tu C.L., Aronchik I., Epstein E. et al. Human keratinocyte ATP2C1 localizes to the Golgi and controls Golgi Ca<sup>2+</sup> stores, *J. Invest. Dermatol.*, 2003, 121: 688-694.
12. Bernards M., Korge B.P. Desmosome assembly and keratin network formation after Ca<sup>2+</sup>/serum induction and UVB radiation in Hailey-Hailey keratinocytes, *J. Invest. Dermatol.*, 2000, 114: 1058-1061.
13. Tu C.L., Chang W., Bikle D. The role of the calcium sensing receptor in regulating intracellular calcium handling in human epidermal keratinocytes, *J. Invest. Dermatol.*, 2007, 127: 1074-1083.
14. Leinonen P.T., Myllyla R.M., Hagg P.M., Tuukkanen J. et al. Keratinocytes cultured from patients with Hailey-Hailey disease and Darier disease display distinct patterns of calcium regulation, *Br. J. Dermatol.*, 2005, 153: 113-117.
15. Robin A.C., Graham-Brown. Pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey-Hailey). Fitzpatrick T.B., Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al., *Dermatología en Medicina General*, Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2005: 705-708.
16. Holst V.A., Fair K.P., Wilson B.B., Patterson J.W. Squamous cell carcinoma arising in Hailey-Hailey disease, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 43: 368-371.
17. Blázquez Sánchez N., Morán E. M. Prurito y lesiones vulgares, *Piel*, 2003, 18: 210-212.
18. Galimberti R.L., Kowalczyk A.M., Bianchi O., Bonino M.V. et al. Chronic benign familial pemphigus, *Int. J. Dermatol.*, 1988, 27: 495-500.
19. Xia Y., Vonhilsheimer G. Pruritic rash in the intertriginous areas, *Am. Fam. Physician*, 2006, 74: 1011-1013.
20. Harris A., Burge S.M., Dykes P.J., Finlay A.Y. Handicap in Darier's disease and Hailey-Hailey disease, *Br. J. Dermatol.*, 1996, 135: 959-963.
21. Reitamo S., Remitz A., Lauerma A., Forstrom L. Contact allergies in patients with familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease), *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, 21: 506-510.
22. Rajpara S.M., King C.M. Hailey-Hailey disease responsive to topical calcitriol, *Br. J. Dermatol.*, 2005, 152: 803-829.
23. Jitsukawa K., Ring J., Weyer U., Kimming W. et al. Topical cyclosporine in chronic benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease), *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 27: 625-626.
24. Rabeni E.J., Cunningham N.M. Effective treatment of Hailey-Hailey disease with topical tacrolimus, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 47: 797-798.
25. Dammak A., Camus M., Anyfantakis V. Successful treatment of Hailey-Hailey disease with topical 5-fluorouracil, *Br. J. Dermatol.*, 2009, 161: 967-968.
26. Norman R., Greenberg R., Jackson M. Case reports of etanercept in inflammatory dermatoses, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 54: 139-142.
27. Hurd D.S., Johnston C., Bevins A. A case report of Hailey-Hailey disease treated with alefacept (Amevive®), *Br. J. Dermatol.*, 2008, 2: 399-401.
28. Chouela E., Retamar R., González Z.C., Kien C. et al. Enfermedad de Hailey Hailey. Comunicación de un caso tratado con láser de dióxido de carbono, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 215-219.
29. Beier C., Kaufmann R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease, *Arch. Dermatol.*, 1999, 135: 423-427.
30. McElroy J.A., Mehregan D.A., Roenigk R.K. Carbon dioxide laser vaporization of recalcitrant symptomatic plaques of Hailey-Hailey disease and Darier's disease, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1990, 23: 893-897.
31. Ruiz-Rodríguez R., Álvarez J.G., Jaén P., Acevedo A. et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease), *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 47: 740-742.
32. Fernández Guarino M., Marquet Ryan A., Harto A. Experience with photodynamic therapy in Hailey-Hailey disease, *J. Dermatolog. Treat.*, 2008, 19: 288-290.
33. Wollina U., Konrad H., Petersen S. Botulinum toxin in dermatology beyond wrinkles and sweat, *J. Cosmet. Dermatol.*, 2005, 4: 223-227.



## Cuestionario de autoevaluación

(señale las opciones correctas)

**1. La enfermedad de Hailey-Hailey es una genodermatosis que se manifiesta entre:**

- a. La primera y segunda década de la vida
- b. La tercera y cuarta década de la vida
- c. La cuarta y quinta década de la vida
- d. En cualquier etapa de la vida

**2. La fisiopatogenia de la enfermedad de Hailey-Hailey está determinada por:**

- a. Mutaciones en el gen ATP2C1
- b. Alteraciones de la homeostasis del calcio epidérmico
- c. Falla de la diferenciación epidérmica
- d. Todas son correctas

**3. En la enfermedad de Hailey-Hailey los desmosomas están:**

- a. Disminuidos
- b. Afectados a nivel de su procesamiento y adhesión posterior
- c. No se encuentran alterados
- d. Ninguna es correcta

**4. Los factores desencadenantes de esta enfermedad son:**

- a. La luz ultravioleta, calor, congelamiento
- b. La fricción
- c. Las infecciones y dermatosis concomitantes
- d. Todas son correctas

**5. Las lesiones de esta dermatosis se caracterizan por comprometer principalmente:**

- a. Las faneras
- b. Los pliegues cutáneos
- c. Las mucosas
- d. Áreas extensoras

**6. La lesiones elementales más características son:**

- a. Vesículas y ampollas flácidas
- b. Ampollas tensas
- c. Verrugosidades
- d. Costras

**7. El rasgo histológico más característico es:**

- a. El despegamiento subcórneo
- b. La acantólisis suprabasal
- c. La espongirosis
- d. Los queratinocitos disqueratósicos

**8. Los tratamientos que se han empleado son:**

- a. Tópicos
- b. Sistémicos
- c. Físicos y quirúrgicos
- d. Todas son correctas

**9. Las remisiones más prolongadas se han visto con el uso de:**

- a. Corticoides y antifúngicos tópicos
- b. Prednisona oral
- c. Toxina botulínica
- d. Láser de dióxido de carbono y dermabrasión

**10. Si a pesar de emplear los tratamientos correctos no se observa mejoría se debe descartar:**

- a. Sobreinfección micótica y bacteriana
- b. Herpes simplex
- c. Dermatitis de contacto alérgica
- d. Todas son correctas

## Respuestas correctas vol. XVII - N° 3 2011

1-d; 2-d; 3-d; 4-b; 5-c; 6-a; 7-d; 8-d; 9-d; 10-d