

## Pénfigo benigno familiar, un padecimiento poco reconocido

### *Benign familial pemphigus, a misrecognized entity.*

Cindy Guevara-Hernández,<sup>1</sup> Silvia Cristina Jaramillo-Manzur,<sup>1</sup> Ana Paula Landeta-Sa,<sup>3</sup> Rodrigo Hernández-Castillo,<sup>4</sup> María Ivonne Arellano-Mendoza<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El pénfigo benigno familiar, también conocido como enfermedad de Hailey-Hailey, es una dermatosis crónica, de herencia autosómica dominante que generalmente tiene curso benigno. Suele afectar zonas de fricción o sudoración como las ingles y las axilas. Se caracteriza por placas eritematosas maceradas con erosiones, fisuras y formación de costras, las lesiones genitales suelen tener aspecto verrugoso y suelen desaparecer con hiperpigmentación posinflamatoria. El diagnóstico de la enfermedad es clínico; sin embargo, debe realizarse biopsia para confirmarlo. El manejo de la enfermedad de Hailey-Hailey es un desafío porque no existe ningún tratamiento curativo; sin embargo, los esteroides y antibióticos tópicos son el tratamiento de primera línea.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 32 años de edad con antecedentes familiares en la rama materna de dermatosis ampollosa, que tuvo placas con múltiples lesiones de aspecto papular, exulceraciones e hipopigmentación asociadas con dolor ardoroso en la zona genital. La biopsia confirmó el diagnóstico de enfermedad de Hailey-Hailey.

**CONCLUSIONES:** La enfermedad de Hailey-Hailey es un padecimiento raro y poco conocido. Afecta sustancialmente la vida cotidiana de los pacientes, por lo que debe darse un manejo integral y valorar individualmente el mejor tratamiento, según la necesidad de cada paciente.

**PALABRAS CLAVE:** Pénfigo benigno familiar; enfermedad de Hailey-Hailey.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Benign familial pemphigus, also known as Hailey-Hailey disease, is a chronic, autosomal dominant dermatosis that usually presents with a benign evolution. It affects friction or sweating areas, such as groins and armpits. It is characterized by erythematous plaques with erosions, fissures and crusting, genital lesions usually look warty and disappear leaving postinflammatory hyperpigmentation. It is a clinical diagnosis; however, a biopsy should be performed to confirm it. The management of Hailey-Hailey disease is a challenge, since there is no curative treatment, topical steroids and antibiotics are the first line treatment.

**CLINICAL CASE:** A 32-year-old female patient with a maternal branch family history of bullous dermatosis, who presented plaques with multiple papular-like lesions, exulcerations and hypopigmentation associated with burning pain in the genital area. The biopsy confirmed the diagnosis of Hailey-Hailey disease.

**CONCLUSIONS:** Hailey-Hailey disease is a rare and little-known condition. It substantially affects the daily life of the patients, so it should be a comprehensive management and individually assess the best treatment, according to the need of each patient.

**KEYWORDS:** Benign familial pemphigus; Hailey-Hailey disease.

<sup>1</sup> Médicos residentes del servicio de Dermatología.

<sup>2</sup> Jefe del servicio de Dermatología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

<sup>3</sup> Médico pasante del servicio social, Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México, México.

<sup>4</sup> Médico residente del servicio de Medicina Interna, Hospital General de Acapulco, Guerrero, México.

**Recibido:** abril 2019

**Aceptado:** junio 2019

#### Correspondencia

Cindy Guevara Hernández  
cindyguevara85@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Guevara-Hernández C, Jaramillo-Manzur SC, Landeta-Sa AP, Hernández-Castillo R, Arellano-Mendoza MI. Pénfigo benigno familiar, un padecimiento poco reconocido. Dermatol Rev Mex. 2020 marzo-abril;64(2):195-200.

## ANTECEDENTES

El pénfigo benigno familiar, también conocido como enfermedad de Hailey-Hailey, lo describieron los hermanos Hailey en 1939. Varios autores refieren que la enfermedad no es un pénfigo como tal, porque generalmente tiene curso benigno y carácter familiar.<sup>1-3</sup>

Es una genodermatosis crónica y poco frecuente con patrón de herencia autosómico dominante, con penetrancia completa y expresividad variable, causado por una mutación en el gen ATP2C1 en el cromosoma 3q21-24. Este gen es el encargado de la formación de la enzima ATPasa de transporte de  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  (SCPA1), que es una bomba de calcio localizada en el aparato de Golgi, por lo que cualquier error resulta en disminución del calcio intracelular.<sup>1-10</sup>

La incidencia y prevalencia no se conocen con exactitud; sin embargo, algunos autores estiman que la enfermedad ocurre en 1 de cada 40,000 personas. No tiene predominio de raza ni sexo; sin embargo, en 66% de los casos existe antecedente familiar de la enfermedad.<sup>11</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 32 años de edad, con antecedente de madre y abuela, hermano, prima y tíos maternos con ampollas en el cuello y dos cirugías de escisión con asa diatérmica por displasia cervical.

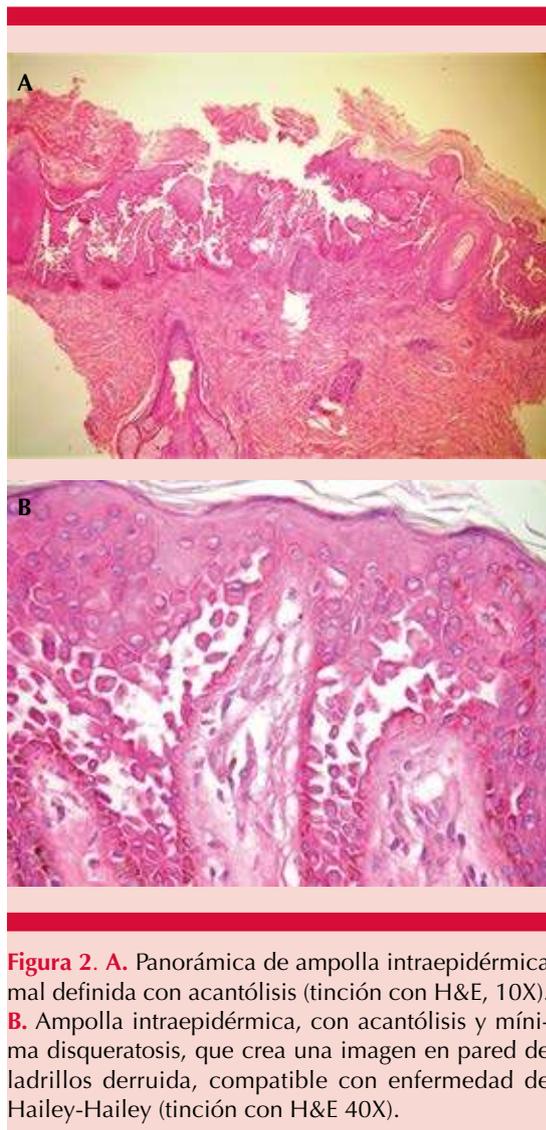
Inició su padecimiento dos años previos, con aparición de lesiones de aspecto papular en la vulva y la región perianal, acompañadas de dispareunia, por lo que acudió con un médico quien inició tratamiento con clobetasol 0.044%, oxiconazol 1% y *Triticum vulgare* en óvulos, sin obtener mejoría clínica. Un año después la paciente notó ampollas en la región genital acompañadas de prurito y dolor urente,

se estableció el diagnóstico de condilomas acuminados, por lo que se inició crioterapia y tacrolimus a 0.1% en ungüento, con lo que obtuvo alivio parcial del cuadro. Notó recurrencia de las lesiones, con dolor ardoroso, por lo que decidió acudir a valoración a nuestra unidad, donde se encontraron placas con múltiples lesiones de aspecto papular, exulceraciones e hipopigmentación (**Figura 1**).

Ante la sospecha clínica, se inició abordaje diagnóstico solicitando biopsia de las lesiones, que mostró ampolla intraepidérmica mal definida con acantólisis y mínima disqueratosis, creando una imagen en pared de ladrillos derruida, que resultó compatible con la enfermedad de Hailey-Hailey (**Figura 2**).



**Figura 1.** Placa con lesiones de aspecto papular, sobreelevadas, que tienden a confluir, con algunas zonas de hipopigmentación e hiperpigmentación en la periferia.



**Figura 2. A.** Panorámica de ampolla intraepidérmica mal definida con acantólisis (tinción con H&E, 10X). **B.** Ampolla intraepidérmica, con acantólisis y mínima disqueratosis, que crea una imagen en pared de ladrillos derruida, compatible con enfermedad de Hailey-Hailey (tinción con H&E 40X).

Al obtener los resultados del estudio histopatológico se estableció el diagnóstico de pénfigo familiar benigno crónico. Se inició tratamiento con ketoconazol a 2% en gel y betametasona-gentamicina en crema, con lo que se obtuvo curación de 80% de la dermatosis. La paciente continúa en seguimiento en el servicio de Dermatología.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Hailey-Hailey es una dermatosis que afecta zonas de fricción o sudoración, como las ingles y las axilas. También puede localizarse en los pliegues del cuello y submamaros, la piel cabelluda y las mucosas. Al examen físico se observan placas eritematosas maceradas con erosiones, fisuras y formación de costras, las lesiones genitales suelen tener aspecto verrugoso. Tras la desaparición de las lesiones, es común encontrar hiperpigmentación posinflamatoria. En la lámina ungueal se observan bandas longitudinales y blanquecinas, lo que se conoce como signo de Burge, presente en 70% de los casos.<sup>2,5,12,13</sup>

A la exploración puede encontrarse el fenómeno de Koebner y el signo de Nikolsky positivo.<sup>2,5,12</sup>

Los pacientes afectados pueden tener prurito de intensidad variable, ardor en las zonas afectadas y adenopatías; sin embargo, no muestran ataque al estado general. Algunos autores describen que puede encontrarse sudoración excesiva e infecciones por distintos microorganismos, principalmente *Staphylococcus* spp, *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo, *Streptococcus* spp, *Candida albicans* y herpes simple.<sup>2,14</sup>

El curso de la enfermedad se distingue por exacerbaciones frecuentes, con aumento en los meses de verano.<sup>2,5,12,13</sup>

Hasta el momento se conocen dos manifestaciones clínicas poco frecuentes, en la primera se observan lesiones generalizadas y en la segunda, lesiones predominantemente papilomatosas. Algunos autores no aceptan la existencia del tipo Gougerot, una forma de la enfermedad que se manifiesta al nacimiento, es diseminada y desaparece sin dejar cicatrices.<sup>12</sup>

Se han realizado varios estudios estructurales e inmunohistoquímicos que sugieren que la acantólisis se debe a la disfunción de las proteínas desmosómicas y la activación de plasminógeno. Aunado a esto, se encontró que existe disminución en el calcio y la inhibición de la proteínasa C, lo que favorece pérdida de contacto célula-célula. Existe ruptura del desmosoma por la internalización de complejos tolofilamento-desmosoma, este último suceso podría explicar la tinción fluorescente de la desmogleína en los queratinocitos lesionados, porque se difunden proteínas desmosómicas en su citoplasma.<sup>12-15</sup>

El diagnóstico de la enfermedad es clínico; sin embargo, debe realizarse biopsia para confirmarlo; el antecedente familiar puede ayudar a orientar el diagnóstico. En términos dermatoscópicos, se observan áreas blancas y rosadas separadas por surcos. Al realizar inmunofluorescencia, ésta resultará negativa porque no es una inmunopatía. En la prueba de Tzank pueden encontrarse cuerpos redondos, células vesiculares con múltiples núcleos grandes y citoplasma condensado.<sup>2,12,16,17</sup>

Los diagnósticos diferenciales incluyen: enfermedad de Darier, pénfigo vegetante, tiña de cuerpo, intertrigo y psoriasis invertida.<sup>4,5,17,18</sup>

En términos histológicos, se observa acantólisis suprabasal con hendiduras intraepidérmicas. Igualmente puede encontrarse papilomatosis, lo que forma vellosidades proyectadas a la superficie de la ampolla. Es patognomónico de la enfermedad encontrar el signo de pared de ladrillos en ruinas o derruida, formado por la separación de las células malpighianas.<sup>2,12</sup>

El manejo de la enfermedad de Hailey-Hailey es desafiante porque no se ha encontrado un tratamiento curativo. Deben indicarse medidas generales, como el uso de ropa holgada y de

algodón, protección solar, así como evitar el calor y la humedad.<sup>19</sup> En el **Cuadro 1** se resume el tratamiento de elección y su mecanismo de acción.

Varios autores afirman que el tratamiento de primera línea son los corticoesteroides tópicos o sistémicos, según sea el caso, porque suprimen la activación de la proteasa. Sin embargo, es importante no prolongar el tratamiento con estos medicamentos por los efectos secundarios que pueden sobrevenir. Al haber impetiginización de las lesiones es necesario iniciar tratamiento con antibióticos tópicos o sistémicos, esto dependerá de la severidad de la infección, se recomienda la administración de tetraciclinas como tratamiento de primera línea. Si el tratamiento mencionado falla, deben indicarse inyecciones con toxina botulínica tipo A, porque causan denervación de las glándulas sudoríparas, es un tratamiento seguro con pocos efectos adversos. El tratamiento de segunda línea es la dermoabrasión, en la que se destruye completamente la epidermis afectada, aunque se corre el riesgo de mala cicatrización. Otra alternativa es la administración de inmunomoduladores tópicos porque bloquean la calcineurina en el citoplasma, son seguros,

**Cuadro 1.** Tratamiento de elección y su mecanismo de acción<sup>19</sup>

Tratamiento	Mecanismo de acción
Corticoesteroides tópicos y antibacterianos tópicos (primera línea)	Disminuyen la actividad de la proteasa
Inyecciones con toxina botulínica tipo A (si falla la primera línea)	Disminuyen la producción de sudor por denervación de las glándulas sudoríparas
Dermoabrasión (segunda línea)	Se destruye toda la epidermis con afección
Inmunomoduladores tópicos (alternativa, menos efectiva)	Actúan bloqueando la calcineurina en el citoplasma. Se ha vinculado con dolor urente

pero pueden causar dolor ardoroso. Existe la posibilidad de prescribir ciclosporina tópica, dapsona, talidomida, metotrexato, etretinato y PUVA, la efectividad de estas terapias puede variar según las condiciones del paciente. En los últimos años, el tratamiento con láser ha sido útil, con resultados aceptables; sin embargo, en ocasiones los pacientes muestran cicatrices, al igual que si se decide realizar escisión quirúrgica de las lesiones. Se han reportado casos aislados con resultados satisfactorios con los tratamientos mencionados. A pesar de todos los tratamientos disponibles, ninguno ha logrado la remisión a largo plazo.<sup>1,8,11,19-21</sup>

La terapia con calcitriol puede ser efectiva en pacientes con falla a otros tratamientos, no se sabe con exactitud el mecanismo exacto por el que esta vitamina reduce la enfermedad. Gu y colaboradores reportaron el tratamiento de una mujer de 31 años de edad con citrato de magnesio oral y dosis altas de vitamina D<sub>3</sub>.<sup>20</sup> Megna y su grupo sugieren que las concentraciones bajas de esta vitamina podrían influir negativamente en el curso de la enfermedad.<sup>12</sup>

Albers y colaboradores<sup>22</sup> realizaron un estudio con cuatro pacientes con pénfigo benigno familiar resistente, en quienes iniciaron tratamiento con naltrexona a dosis bajas (3-4.5 mg), con alivio de las lesiones a partir de las dos semanas del inicio y curación completa después de dos meses en tres de los pacientes. Igualmente, Ibrahim y su grupo trataron a tres pacientes con dosis bajas de naltrexona (1.5-3 mg), encontraron alivio de 80% de las lesiones en toda la muestra, sin encontrar ningún efecto adverso.<sup>22,23</sup>

El apremilast es el tratamiento de algunos tipos de psoriasis, su mecanismo de acción es inhibir específicamente la actividad de la adenosín-monofosfato fosfodiesterasa 4. Kieffer y colaboradores<sup>15</sup> describieron cuatro casos tratados exitosamente con ese fármaco; se en-

contró alivio sustancial de los síntomas en los primeros seis meses de tratamiento, las lesiones disminuyeron en tamaño y cantidad. En los pacientes tratados con metotrexato previamente el tratamiento no fue exitoso.<sup>15</sup>

Leung y su grupo<sup>24</sup> comunicaron un caso de enfermedad de Hailey-Hailey resistente; el paciente fue tratado con radioterapia de manera exitosa, obteniendo remisión de los síntomas durante cuatro meses después de 10 años de aplicar distintos tratamientos. Los autores sugieren que el tratamiento con radioterapia es prometedor en este tipo de pacientes y que el efecto puede durar 4 a 14 meses.<sup>24</sup>

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Hailey-Hailey es un padecimiento raro y poco conocido. Afecta sustancialmente la vida cotidiana de los pacientes, por lo que debe darse un manejo integral y valorar individualmente el mejor tratamiento, según la necesidad de cada paciente. Hoy día no se cuenta con ninguna escala para evaluar la respuesta al tratamiento, lo que hace difícil y poco objetivo comparar los resultados que se obtienen con cada uno. El tratamiento está poco estandarizado, no se cuenta con tratamientos curativos y los que reducen los síntomas lo hacen por poco tiempo.<sup>21</sup>

En el caso específico de nuestra paciente se establecieron diagnósticos erróneos en ocasiones anteriores; sin embargo, al iniciar el tratamiento con esteroides y antibióticos tópicos tuvo mejoría clínica sustancial y alivio de la dermatosis, lo que coincide con otros reportes en la bibliografía.

## REFERENCIAS

1. Campuzano-García AE, Torres-Alvarez B, Hernández-Blanco D, Castanedo-Cázares JP. Hailey-Hailey disease improved by

- fractional CO<sub>2</sub> laser. *J Cosmet Laser Ther* 2015;17(4):1-12. doi: 10.3109/14764172.2015.1007063.
2. De Peña J, Navarrete Franco G, Márquez Palencia CE. Pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey-Hailey). Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2007;16(3):163-9.
  3. Smaardijk S, Chen J, Kerselaers S, Voets T, Eggermont J, Vangheluwe P. Store-independent coupling between the secretory pathway Ca<sup>2+</sup> transport ATPase SPCA1 and Orai1 in Golgi stress and Hailey-Hailey disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2018;1865(6):855-62. doi: 10.1016/j.bbamcr.2018.03.007.
  4. García-Morales I, Tequena-Caballero L, Happel R, Torrelo A. Segmental Hailey-Hailey disease of the vulva. *Pediatr Dermatol* 2018 Nov;35(6):e398-e399. doi: 10.1111/pde.13625.
  5. Oliveira A, Arzberger E, Pimentel B, de Sousa V, Leal-Filipe P. Dermoscopic and reflectance confocal microscopic presentation of Hailey-Hailey disease: A case series. *Ski Res Technol* 2017 Feb;24(1):85-92. doi: 10.1111/srt.12394.
  6. Naidoo K, Tighe I, Barrett P, Bajaj V. Acitretin as a successful treatment for Hailey-Hailey disease. *Clin Exp Dermatol* 2019 Jun;44(4):450-452. doi: 10.1111/ced.13762.
  7. Kono M, Niizawa M, Takeichi T, Muro Y, Akiyama M. Mild Hailey-Hailey disease cases with aberrant splicing variants of ATP2C1 successfully controlled with excimer light. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 Nov;32(11):e413-e416. doi: 10.1111/jdv.15004.
  8. Kothapalli A, Caccetta T. Letter to the Editors: Botulinum toxin type A for the first-line treatment of Hailey-Hailey disease. *Australas J Dermatol*. 2018;60(1):73-4. <https://doi.org/10.1111/ajd.12852>.
  9. Micaroni M, Giacchetti G, Plebani R, Xiao GG, Federici L. ATP2C1 gene mutations in Hailey-Hailey disease and possible roles of SPCA1 isoforms in membrane trafficking. *Cell Death Dis* 2016;7:e2259. doi: 10.1038/cddis.2016.147.
  10. Cialfi S, Le Pera L, De Blasio C, Marian G, Palermo R, Zonfrilli A, et al. The loss of ATP2C1 impairs the DNA damage response and induces altered skin homeostasis: Consequences for epidermal biology in Hailey-Hailey disease. *Sci Rep* 2016;16(6):0. doi: 10.1038/srep31567.
  11. Ficociello G, Zonfrilli A, Cialfi S, Talora C, Uccelletti D. Yeast-based screen to identify natural compounds with a potential therapeutic effect in Hailey-Hailey disease. *Int J Mol Sci* 2018;19:1-15. doi: 10.3390/ijms19061814.
  12. Megna AM, Scalvenzi M, Russo D, Timoshchuk EA. Hailey-Hailey disease successfully treated with vitamin D oral supplementation. *Dermatol Ther* 2019;32(1). doi: 10.1111/dth.12767.
  13. Romano M, Gómez B, Rey L. Pénfigo familiar benigno (Enfermedad de Hailey-Hailey). *Arch Argent Dermatol* 2015;65(4):140-3.
  14. Kollman N, Bass J. Generalized familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) treated successfully with low-dose naltrexone. *JAAD Case Reports* 2018;4(0):725-7. doi: 10.1016/j.jdc.2018.07.002.
  15. Kieffer J, Le Duff F, Montaudie H, Chiaverini C. Treatment of severe Hailey-Hailey disease with apremilast. *JAMA Dermatol* 2018;154(12):1453-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2191.
  16. Kelati A, Argenziano G, Mernissi FZ. Dermoscopic presentation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol [Internet]* 2017;76(2):S31-3. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.020.
  17. Fernández R, Biancofiore G, Buttigliero R, Macoc M. Pénfigo benigno familiar con buena respuesta a metotrexate. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2013;41(3):129-32. DOI: 10.4464/MC.2013.41.3.5072.
  18. Tomaszewska KA, Gerlicz-Kowalczyk Z, Kregiel M, Noweta M. Letter to the Editor: The coexistence of Darier's disease and Hailey-Hailey disease symptoms. *Adv Dermatology Allergol* 2017;2:180-3. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2017.67087>.
  19. Farahnik B, Blattner C, Mortazie M, Perry B. Interventional treatments for Hailey Hailey disease. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(3):551-8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.039.
  20. Gu K, Silver S. A case of Hailey-Hailey disease managed with oral magnesium citrate and high-dose vitamin D<sub>3</sub>. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(3):362-4. doi: 10.1177/1203475418756377.
  21. Alsahli M, Debu A, Girard C, Bessis D, A DT, Guillot B, et al. Is photodynamic therapy a relevant therapeutic option in refractory benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease)? A series of 8 patients. *J Dermatolog Treat* 2017 Nov;28(7):678-682. doi: 10.1080/09546634.2017.1308461.
  22. Albers L, Arbiser J, Feldman R. Treatment of Hailey-Hailey disease with low-dose naltrexone. *JAMA Dermatol* 2017;153(10):1018-20. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2446.
  23. Ibrahim O, Hogan S, Fernandez A. Low-dose naltrexone treatment of familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *JAMA Dermatol* 2017;153(10):1015-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2445.
  24. Leung N, Cardones AR, Larrier N. Long-term improvement of recalcitrant Hailey-Hailey disease with electron beam radiotherapy: Case report and review. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(5):e259-61. doi: 10.1016/j.prro.2018.02.011.