

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i5.6906>

## Enfermedad de Hailey-Hailey: comunicación de un caso tratado con naltrexona

### *Hailey-Hailey disease: a case report treated with naltrexone.*

Sara Elizabeth Cameras-Melchor,<sup>1</sup> Ivonne de la Luz Romero-Vázquez,<sup>4</sup> Cindy Guevara-Hernández,<sup>1</sup> María Ivonne Arellano-Mendoza,<sup>2</sup> Patricia Mercadillo-Pérez<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El pénfigo benigno familiar es una genodermatosis rara, benigna, producida por mutaciones en el gen ATP2C1. Se caracteriza por afectar áreas de pliegues, con aparición de brotes de vesículas y ampollas. Su patogenia es poco clara. El diagnóstico es clínico; sin embargo, se realiza estudio histopatológico para corroborarlo. En la actualidad no existe un tratamiento específico y éste depende de la evolución de cada individuo; sin embargo, el tratamiento de primera línea son los corticosteroides y antibióticos tópicos.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 15 años de edad, con antecedente en la rama materna de dermatosis ampollosa, que manifestó placas con múltiples lesiones de aspecto papular, hiperpigmentadas, color marrón oscuro, pruriginosas en las axilas y las ingles. El estudio histopatológico confirmó enfermedad de Hailey-Hailey, se inició tratamiento con naltrexona con evolución favorable.

**CONCLUSIONES:** La enfermedad de Hailey-Hailey es un padecimiento poco conocido, que afecta la calidad de vida de los pacientes, por lo que es importante conocer esta enfermedad para establecer el diagnóstico correcto y evitar la prescripción de fármacos inadecuados que pueden retrasar el diagnóstico o exacerbar la dermatosis.

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

#### Abstract

**BACKGROUND:** Benign familial pemphigus is a rare benign genodermatosis caused by mutations in the ATP2C1 gene. It is characterized by affecting areas of folds, with presentation of outbreaks of vesicles and blisters. Its pathogenesis is unclear. The diagnosis is clinical; however, a histopathological study is performed to corroborate it. Currently there is no specific treatment, and it depends on the evolution of each individual; however, the first treatment is corticosteroids and topical antibiotics.

**CLINICAL CASE:** A 15-year-old male patient with a maternal branch family history of bullous dermatosis, who presented plaques with multiple papular-like lesions, hyperpigmented, dark brown, pruritic in the armpits and groin. The histopathological study confirmed Hailey-Hailey disease, starting treatment with naltrexone with a favorable evolution.

**CONCLUSIONS:** Hailey-Hailey disease is a little-known condition that affects the quality of life of patients, so it is important to know about this disease to make the correct diagnosis and avoid the prescription of inappropriate drugs that can delay diagnosis or aggravate dermatosis.

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

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

<sup>2</sup> Jefa del servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Jefa del servicio de Dermatopatología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

<sup>4</sup> Médico residente del servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Puebla, BUAP, Puebla, Puebla, México.

**Recibido:** septiembre 2020

**Aceptado:** noviembre 2020

#### Correspondencia

Sara Elizabeth Cameras Melchor  
saracameras@hotmail.com

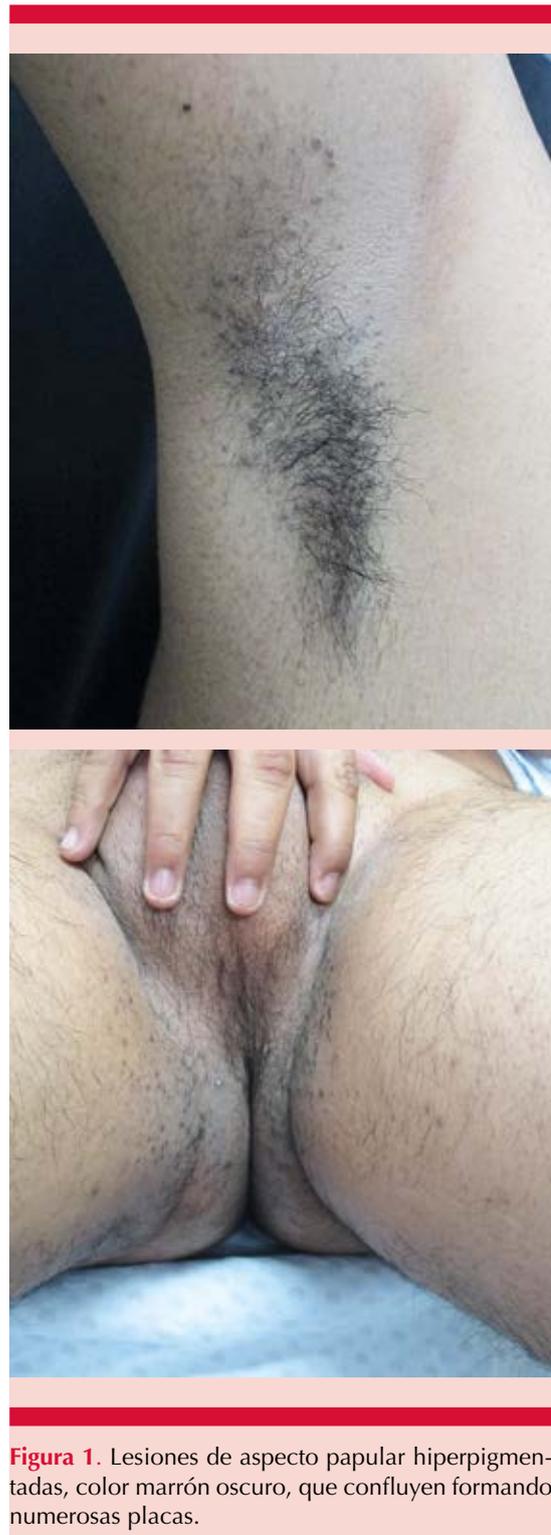
**Este artículo debe citarse como:**  
Cameras-Melchor SE, Romero-Vázquez IL, Guevara-Hernández C, Arellano-Mendoza MI, Mercadillo-Pérez P. Enfermedad de Hailey-Hailey: comunicación de un caso tratado con naltrexona. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (5): 757-763.

## ANTECEDENTES

La enfermedad de Hailey-Hailey, también llamada pénfigo familiar crónico benigno, es una genodermatosis de patrón autosómico dominante con penetrancia variable, con afectación del gen ATP2C1, en la que hay alteración del calcio intracelular que regula la diferenciación epidérmica y de las proteínas desmosómicas.<sup>1,2,3</sup> Se distingue clínicamente por placas eritematosas, exulceradas y maceradas en áreas intertriginosas; histológicamente muestra acantólisis suprabasal.<sup>4,5</sup> El tratamiento médico es limitado.<sup>5,6</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 15 años de edad, estudiante, originario y residente de Pachuca, Hidalgo, México. Su hermana padecía enfermedad de Hailey-Hailey. El paciente manifestó una dermatosis diseminada a la región axilar e inguinal, constituida por lesiones de aspecto papular hiperpigmentadas, color marrón oscuro, que confluían formando numerosas placas de diferente tamaño y forma, de bordes bien definidos, irregulares y superficie anfractuosa, de evolución crónica y pruriginosa (**Figura 1**). Resto de la piel y anexos: región perianal con vegetaciones (**Figura 2**); se estableció el diagnóstico clínico de condilomas acuminados. Al interrogatorio refirió que había iniciado su padecimiento a los 11 años, con aparición de manchitas que le provocaban prurito, cursaba con exacerbaciones y remisiones. Fue atendido por diversos médicos que prescribieron antibióticos y esteroides tópicos sin mejoría, por lo que acudió al Hospital General de México, donde se estableció el diagnóstico clínico de probable pénfigo benigno familiar. Se realizó biopsia incisional de la axila izquierda en la que se observó ortoqueratosis y una hendidura intraepidérmica con imagen en pared de ladrillos derruida, con células acantóticas y algunos eritrocitos en su interior. La dermis subyacente con discreta



**Figura 1.** Lesiones de aspecto papular hiperpigmentadas, color marrón oscuro, que confluían formando numerosas placas.



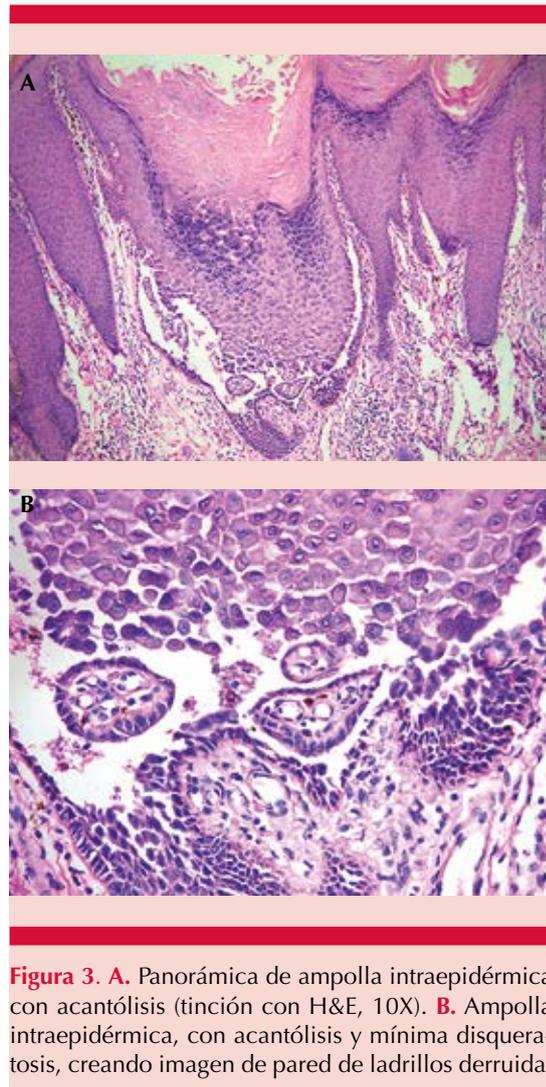
**Figura 2.** Múltiples vegetaciones localizadas en el área perianal.

papilomatosis y escaso infiltrado inflamatorio perivascular constituido por linfocitos e histiocitos (**Figura 3**). Con base en el cuadro clínico y reporte histopatológico se estableció el diagnóstico de pénfigo benigno familiar o enfermedad de Hailey-Hailey. Se inició tratamiento con naltrexona 12.5 mg cada 24 horas con mejoría significativa en dos meses. **Figura 4**

## DISCUSIÓN

El pénfigo benigno familiar es también conocido como enfermedad de Hailey-Hailey, es una genodermatosis en la que se encuentra afección del gen ATP2C1.<sup>1,6</sup> Fue descrito por los hermanos Hugh y Howard Hailey en 1939.<sup>7,8</sup>

Es una enfermedad poco frecuente (1:50,000), no hay predominio de sexo ni de raza; sin embargo, a menudo se manifiesta en la adolescencia tardía o en la edad adulta, el antecedente familiar es demostrado únicamente en el 70% de los pacientes, por lo que se sugiere que existe cierta variabilidad en la penetrancia del gen.<sup>1</sup>



**Figura 3. A.** Panorámica de ampolla intraepidérmica con acantólisis (tinción con H&E, 10X). **B.** Ampolla intraepidérmica, con acantólisis y mínima disqueratosis, creando imagen de pared de ladrillos derruida.

Tiene herencia autosómica dominante y penetrancia variable, con alteración del gen ATP2C1, localizado en el cromosoma 3q21q24;<sup>1,7</sup> éste codifica a la proteína hsP-CA1 (*human secretory pathway Ca<sup>2+</sup> ATPase*), encargada de regular la glicosilación y el calcio dentro del citosol celular, que en las células epidérmicas se encuentra en alta concentración en el aparato de Golgi.<sup>9</sup> Normalmente, el calcio se altera cuando la permeabilidad de la membrana es afectada y se restablece en las siguientes 6 a 24 horas, con leve



**Figura 4.** Mejoría significativa de las lesiones dos meses después del tratamiento.

aumento intracitoplasmático que refuerza los desmosomas.<sup>10</sup> En el caso de la enfermedad de Hailey-Hailey, la regulación del calcio no ocurre de forma adecuada y ocasiona destrucción del complejo desmosoma-tonofilamento-queratina en la epidermis, sin mostrar afectación de los folículos pilosos ni de las glándulas sebáceas.<sup>11</sup>

En términos clínicos, se manifiesta por brotes de vesículas y ampollas flácidas sobre una base eritematosa, con mayor afectación en los pliegues cutáneos de manera bilateral, que se exacerban ante situaciones de fricción, sudor, calor, luz solar, periodo premenstrual o estrés emocional, son frecuentes la maceración y sobreinfección, añadiéndose al cuadro dolor, fetidez y prurito in-

tenso, con gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes.<sup>1</sup> Rara vez puede existir afección de las mucosas (vaginal, oral, surco balanoprepucial, labios mayores, esófago y conjuntiva).<sup>12</sup> El signo de Nikolsky generalmente es positivo y de igual manera se asocia con leuconiquia longitudinal (signo de Burge), asimismo, existe fenómeno de Koebner y en ocasiones pueden aparecer adenopatías regionales, sin ataque al estado general.<sup>9</sup>

Durante la fase crónica se evidencian manchas hipo o hiperpigmentadas en las zonas afectadas, que pueden confundirse con acantosis nigricans, verrugosidades o cicatrización hipertrófica.<sup>13</sup>

El diagnóstico es clínico; sin embargo, se realiza estudio histopatológico para corroborarlo, caracterizándose por hendiduras o ampollas intraepidérmicas secundarias a acantólisis suprabasal extensa, que afecta varias capas del estrato espinoso, sin afectar el epitelio de las estructuras anexiales (folículo piloso y glándulas sudoríparas), persistiendo algunos puentes desmosómicos unidos, lo que genera la imagen de pared de ladrillos dilapidada. De igual manera, pueden observarse papilas elongadas con aspecto de vellosidades.<sup>1,10</sup>

En la microscopia electrónica se observan los defectos de adhesión desmosómica y material electrodenso perinuclear. La inmunofluorescencia directa e indirecta son negativas.<sup>10</sup>

Los diagnósticos diferenciales pueden ser clínicos e histopatológicos. Clínicamente deben descartarse infecciones micóticas, como el intertrigo o la candidiasis, bacterianas o herpéticas, pénfigo vulgar o vegetante, psoriasis invertida, dermatitis seborreica, atópica o de contacto; en la región perianal con condilomas acuminados.<sup>9</sup> Histológicamente deben descartarse las enfermedades de Darier o Grover por compartir el patrón acantolítico.<sup>1</sup>

En el pénfigo vulgar no se observa la imagen de pared de ladrillos dilapidada y la inmunofluorescencia es positiva. En la enfermedad de Darier existe alteración de la bomba de calcio intracelular por alteración de la ATPasa situada en el retículo endoplásmico. Se debe a la mutación del gen ATP2 A2 localizado en el cromosoma 12 q23 q24.<sup>9</sup> La acantólisis es menos extensa pero más llamativa, la disqueratosis con formación de cuerpos redondos se expresa clínicamente como pápulas queratósicas o pápulas costrofoliculares en zonas seborreicas. En la enfermedad de Grover se observa acantólisis suprabasal focal, limitada a unas pocas crestas epidérmicas.<sup>10</sup>

En la actualidad no existe un tratamiento específico y éste depende de la evolución de cada individuo. Es primordial enseñar al paciente a reconocer los factores desencadenantes para evitarlos y acudir a la consulta en caso de brotes, con lo que pueden evitarse las sobreinfecciones.<sup>1</sup> Se han descrito opciones de medicación tópica y sistémica:

*Tratamiento tópico.* La mayoría de los pacientes suele controlar los brotes con corticosteroides. La asociación de los mismos con antibióticos y antimicóticos son de utilidad para combatir la sobreinfección agregada. Los análogos tópicos de la vitamina D3, como el tacalcitol, calcipotriol y calcitriol regulan las concentraciones de Ca<sup>2+</sup> intra e intercelulares induciendo la diferenciación epidérmica y preservando la estructura e integridad desmosómica. La ciclosporina y el tacrolimus tópico al 0.1% tienen un mecanismo de acción similar, sólo que el tacrolimus es 10 a 100 veces más potente *in vitro*, con mayor absorción cutánea debido a su menor peso molecular. La eficacia de la ciclosporina y el tacrolimus sugiere que la inmunidad celular juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad de Hailey-Hailey.<sup>9</sup> La administración de pimecrolimus también ha mostrado buenos resultados, con rápido alivio de las lesiones cutáneas y sin

reacciones adversas locales ni complicaciones sistémicas.<sup>10</sup>

*Tratamiento sistémico.* La administración de antibióticos orales, a dosis bajas y por periodos cortos es de utilidad cuando las lesiones se sobreinfectan. La metilprednisona a dosis de 20 a 40 mg al día ha mostrado ser benéfica para controlar exacerbaciones.<sup>9</sup> La dapsona se muestra efectiva a dosis de 50 a 250 mg al día. La ciclosporina es eficaz a dosis de 2.8-5 mg/kg al día, pero la hipertensión arterial y la nefrotoxicidad limitan su administración a largo plazo. El acitretín a dosis de 10 mg al día<sup>14</sup> y otros retinoides como la isotretinoína y el etretinato se prescriben con resultados variables. Otras opciones terapéuticas incluyen: metotrexato, cuyas dosis varían entre 7.5 y 15 mg a la semana; la vitamina E a dosis de 800 a 1200 UI al día; la talidomida y agentes biológicos, como el etanercept y el alefacept.<sup>10</sup>

En los últimos años se ha reportado una terapia médica emergente: naltrexona (17- [ciclopropilmetil]-4,5-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona), es un antagonista de los receptores opioides no selectivo, de larga duración, alivia las lesiones cutáneas reduciendo la respuesta inflamatoria glial al modular la señalización del receptor 4 tipo Toll, además de regular al alza sistémicamente la señalización de los opioides endógenos mediante el bloqueo transitorio del receptor de opioides, así como mejorar la adhesión intercelular; esta función se cumple al prescribir dosis bajas de 1-5 mg. Se absorbe casi por completo (96%); sin embargo, su biodisponibilidad varía entre el 5 y el 40% debido al metabolismo de primer paso. El principal metabolito es 6-β-naltrexol, con vida media de 13 horas. Su eliminación es predominantemente renal. La terapia diaria habitual de 50-100 mg de naltrexona se considera completamente segura; se ha observado lesión hepatocelular con dosis de 300 mg al día.<sup>15,16,17</sup> Se ha prescrito a dosis

bajas de 3-4.5 mg en tres pacientes con alivio clínico a los 2 meses.<sup>18</sup> Ibrahim y colaboradores trataron a tres pacientes con dosis bajas de naltrexona (1.5-3 mg), con alivio del 80% de las lesiones, sin efectos adversos.<sup>19</sup>

*Tratamiento físico.* Algunos autores han informado buenos resultados con la terapia fotodinámica previa administración de 5-aminolevulínico, PUVA, láser de CO<sub>2</sub> y erbio: YAG, el último es el más aceptado por causar menor eritema, reepitelización más rápida y evidencia de mayor concentración de colágeno en la dermis.<sup>20</sup>

*Tratamiento local.* La toxina botulínica tipo A podría ser una alternativa terapéutica segura y efectiva, ya que actúa inhibiendo la transmisión colinérgica de fibras posganglionares simpáticas de las glándulas sudoríparas, reduciendo el sudor, causa frecuente de las exacerbaciones cutáneas.<sup>9,21</sup> López-Ferrer y colaboradores describen que el control de la enfermedad se logra después de tres a cinco aplicaciones subcutáneas de 80-300 UI por sesión, con la misma técnica utilizada para tratar la hiperhidrosis en las axilas y los pliegues inguinales.<sup>1</sup>

*Tratamiento quirúrgico.* También es notable la evidencia respecto a la escisión quirúrgica de las lesiones con autoinjertos o la dermoabrasión, que al eliminar la epidermis, lugar donde se localiza el defecto, permite una mejoría más permanente.<sup>1</sup> Este tipo de terapia se aconseja en casos de extensión limitada, que no responden a ningún tratamiento y que son incapacitantes para el paciente. Esta técnica es poco recomendable ya que se asocia con considerable morbilidad con alto riesgo de infecciones, pérdida de injerto y retracciones cutáneas con resultados estéticos escasos. Otros métodos comprenden la radiofrecuencia, así como otras técnicas quirúrgicas que producen la ablación de los tejidos en las áreas afectadas y es un procedimiento efectivo, simple y de bajo costo.<sup>10,21</sup>

El curso de la enfermedad es crónico, con brotes recurrentes durante años; sin embargo, en algunos pacientes las lesiones aparecen casi en forma continua, en otros son más prolongadas las remisiones.<sup>10</sup> Debe insistirse en la educación continua del paciente, ya que tal medida disminuirá ampliamente las complicaciones y mejorará la calidad de vida y el pronóstico de las personas afectadas.<sup>9</sup>

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Hailey-Hailey es un padecimiento poco conocido que afecta la calidad de vida de los pacientes, por lo que es importante realizar la correcta anamnesis para corroborar la impresión clínica inicial mediante el estudio histopatológico y, una vez confirmando el diagnóstico, iniciar el tratamiento pertinente. Conocer esta enfermedad evita la prescripción de fármacos inadecuados que puede retrasar el diagnóstico o exacerbar la dermatosis. Hasta el momento no existe un tratamiento específico y éste depende de la evolución de cada individuo. En el caso de nuestro paciente se indicó una terapia médica emergente con naltrexona con evolución favorable.

## REFERENCIAS

1. López V, Castaño M, Litvack D, Gallerano V, Herrero M, Pereyra S. Enfermedad de Hailey-Hailey: una serie de tres casos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2017; 45: 14-17.
2. Sánchez M, Pérez J, Lázaro A, Grasa M, Carapeto F. Enfermedad de Hailey-Hailey y modalidades terapéuticas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005; 33: 83-90.
3. Szigeti R, Kellermayer R. Autosomal-dominant calcium ATPase disorders. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 2370-2376. doi: 10.1038 / sj.jid.5700447.
4. Lever W, Gundula S. Enfermedades congénitas (Genodermatosis). In: *Histopatología de la Piel.* 7ª ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publisher; 1990; 78-80.
5. Vélez A, Medina I, Moreno J. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Piel* 2001; 16: 272-277.
6. Lafuente R, Rodero J, Morales A, Zaballos P, Navarro M, Grasa M, et al. Pénfigo crónico familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey). A propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2002; 30: 116-119.

7. Franco M, Malieni D, Belatti A, Galimberti R. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Dermatol Argent* 2011; 17: 268-276.
8. Tchernev G, Cardoso J. Familiar benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey Disease): use of topical immunomodulators as a modern treatment option. *Rev Med Chil* 2011; 139:633-7. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000500011>.
9. Rodríguez M, Ramos A, Sánchez D. Pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey-Hailey). *Rev Cent Dermatol Pascua* 2009; 18: 25-30.
10. Fandiño M, Moreno H, Jaled M, Coringrato M, Maronna E. Pénfigo crónico familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey). *Arch Argent Dermatol* 2013; 63: 244-250.
11. Graham P, Melonian A, Fivenson D. Familial benign chronic pemphigus treated with electron beam radiation. *JAAD Case Rep* 2016; 2: 159-161. doi: 10.1016 / j.jdc.2016.02.008.
12. López N, Tablada M, López D, Selva V, Solá A. Enfermedad de Hailey-Hailey en varias generaciones de una familia. *MediSan* 2012; 16: 1936-41.
13. Yordanova I, Gaspodinov D, Chavdarova V, Popovska S. Familial benign chronic pemphigus. *J IMAB* 2007; 13: 60-62. doi:10.5272 / jimab.2007131.56
14. Naidoo K, Tighe I, Barrett P, Bajaj V. Acitretin as a successful treatment for Hailey-Hailey disease. *Clin Exp Dermatol* 2019; 44: 450-452. doi: 10.1111/ced.13762.
15. Alajmi A, Jfri A, Lovett A. Hailey-Hailey disease treated successfully with naltrexone and magnesium. *JAAD Case Rep* 2019; 5 (9): 760-762. doi: 10.1016/j.jdc.2019.06.022
16. Toljan K, Vrooman B. Low-Dose Naltrexone (LDN)-Review of therapeutic utilization. *Med Sci* 2018; 6 (4): 82. doi: 10.3390/medsci6040082.
17. Lee B, Elston D. The uses of naltrexone in dermatological conditions. *J Am Acad Dermatol* 2018; 80 (6): 1746-1752. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.031>.
18. Albers L, Arbiser J, Feldman R. Treatment of Hailey-Hailey disease with low-dose naltrexone. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 1018-1020. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2446.
19. Kollman N, Bajo J. Generalized familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) treated successfully with low-dose naltrexone. *JAAD Case Rep* 2018; 4: 725-727. doi: 10.1016 / j.jdc.2018.07.002
20. Farahnik B, Blattner CM, Mortazie MB, Perry D, Lear W, Elston D. Interventional treatments for Hailey Hailey disease. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 551-558.e3. doi: 10.1016 / j.jaad.2016.08.039.
21. Dousset L, Pham A, Doutré M, Beylot M, Cogrel O. Treatment of Hailey-Hailey disease with botulinic toxin: A retrospective study of 8 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2017; 144: 599-606. doi: 10.1016/j.ann-der.2017.05.014.

### AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

