

# Pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey - Hailey). Presentación de un caso

Dra. Josefina de Peña,\* Dra. Gisela Navarrete Franco,\*\* Dra. Clara Emilia Márquez Palencia\*\*\*

## RESUMEN

La enfermedad de Hailey - Hailey (pénfigo crónico benigno familiar) es una genodermatosis que fue descrita por primera vez por los hermanos Hailey en 1939, y se presenta con mayor frecuencia entre la segunda y cuarta décadas de la vida, caracterizada por fragilidad de la piel y lesiones incómodas en las áreas flexurales (axilas, detrás del cuello e ingles) y pueden afectarse otras áreas como lo son sitios de traumatismos. Estas lesiones inician como vesículas o ampollas de contenido seroso y progresan hasta erosionarse con formación de costras, las cuales se pueden confundir con otros diagnósticos tales como: eccema e infecciones bacterianas o fúngicas. Histológicamente se caracteriza por acantólisis suprabasal y ultraestructuralmente por el rompimiento de los complejos desmosoma - filamentos de queratina. La patogénesis de esta enfermedad autonómica dominante aún es incierta, aunque se cree que interviene el gen  $ATP_2 C_1$  que codifica una bomba calcio - dependiente y que explica parte de la patogénesis. Muchos tratamientos han sido sugeridos pero ninguno es específico por completo.

**Palabras clave:** Enfermedad de Hailey - Hailey, pénfigo crónico benigno familiar.

## ABSTRACT

*Hailey - Hailey disease (Familial Benign Chronic Pemphigus) is an autosomal dominant genodermatosis, first described by brothers Hailey in 1939, most commonly presents in the second to fourth decade of life with skin fragility and uncomfortable lesions in the flexures or at the sites of trauma. These lesions in the flexures or at the sites of trauma. These lesions begin as clear vesicle, bullae or crust that may be misdiagnoses as eczema or infections with bacteria or fungi. Histologically there is characteristic lesional suprabasal acantholysis, and ultrastructurally there is a breakdown of desmosome - keratin filament complexes in established inherited skin disease is unclear, however some authors investigate that there is a gen that codifies for a Calcium -Dependent Pump and its explains part of the disease. Many treatments have been suggested in the literature but none is specific or consistently effective.*

**Key words:** Hailey - Hailey disease, familial benign chronic pemphigus.

## CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino, de 41 años de edad, de ocupación educadora, originaria y residente de Iguala Guerrero. Presentaba una dermatosis diseminada a tronco y extremidades inferiores de las que afectaba región axilar, submamaria e inguinal. En forma bilateral y asimétrica. La dermatosis estaba constituida por eritema, escama fina blanquecina, vesículas, exulceración, fisuras y manchas residuales hiperpigmentadas que con-

fluían formando numerosas placas de diferente tamaño y forma, la mayor de 20 cm y la menor de 1.5 cm de bordes bien definidos, irregulares y superficie anfractuosa. De evolución crónica y pruriginosa (*Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6*) resto de piel y anexos sin datos patológicos.

Al interrogatorio refirió haber iniciado con la enfermedad 18 años antes, con aparición de unos granitos en el cuello y axilas que daban mucha comezón y que después se extendieron a las ingles y que su abuela paterna presenta los mismos granitos. Fue atendida por diversos médicos en los estados de Guerrero y Morelos quienes diagnosticaron psoriasis invertida y prescribieron cremas emolientes así como queratolíticas a base de ácido salicílico al 5% sin presentar mejoría, por lo que acude al Centro Dermatológico La-

\* Jefe de la Clínica de Enfermedades Ampollosas del Centro Dermatológico Pascua (CDP).

\*\* Dermatopatóloga, CDP.

\*\*\* Residente 3er año Dermatología, CDP.



**Figura 1.**



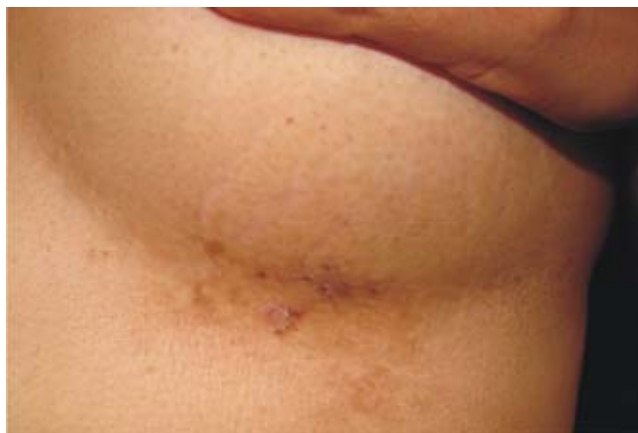
**Figura 2.**

**Figuras 1 y 2.** Lesiones clínicas en región axilar.

dislao de la Pascua, donde se hizo el diagnóstico clínico de probable pénfigo benigno familiar. Se realizó biopsia incisional de piel en región inguinal, fijada en formol al 10%, los cortes teñidos con H/E, el cual mostró hallazgos diagnósticos de pénfigo benigno familiar (Figuras 7, 8 y 9).



**Figura 3.** Lesiones clínicas en región submamaria.



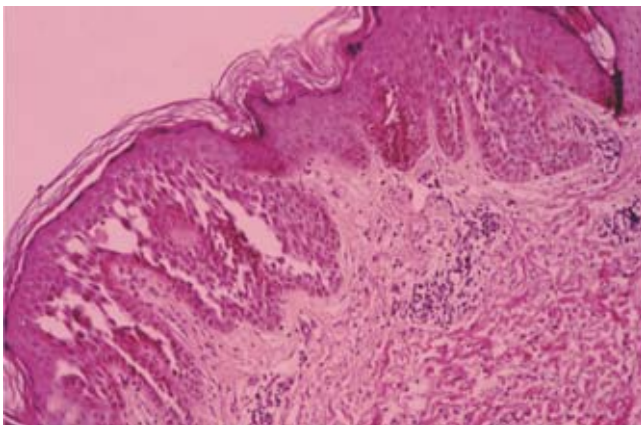
**Figura 4.** Detalle de lesiones en región submamaria.



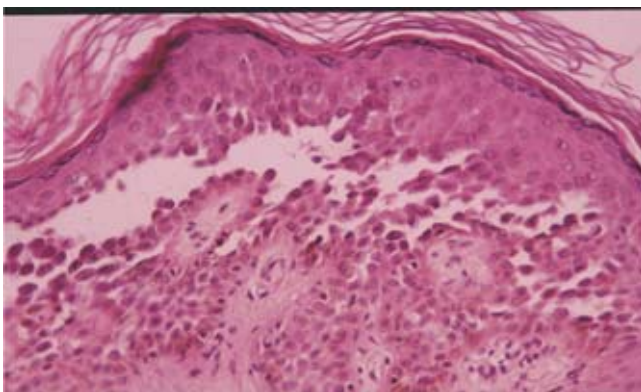
**Figura 5.** Lesiones exulceradas en la cara interna de muslos.



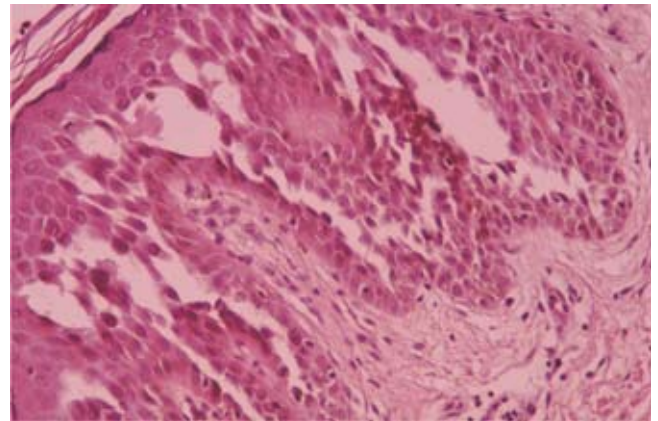
**Figura 6.** Lesiones eccematosas y fisuradas en región inguinal.



**Figura 7.** Grietas acantolíticas en epidermis (H-E 10x).



**Figura 8.** Acantólisis preferentemente suprabasal (H-E 20X).



**Figura 9.** Imagen histológica con hendeduras intraepidérmicas suprabasales con acantólisis incompleta (H-E 40X).

Se inició tratamiento con fomentos y pasta secante durante 1 semana y posteriormente tacrolimus 0.1% ungüento cada 12 h por 4 semanas y posteriormente 1 vez al día por dos semanas más. Evolucionó satisfactoriamente, observándose 6 semanas después de iniciado el tratamiento: manchas hiperpigmentadas residuales (*Figuras 10, 11, 12, 13 y 14*). La paciente continuará con la aplicación de tacrolimus 0.1% ungüento una vez al día por 2 semanas más y se modificará dependiendo de la evolución y continuará bajo vigilancia médica en forma periódica.

## PÉNFIGO BENIGNO FAMILIAR (ENFERMEDAD DE HAILEY - HAILEY)

### SINONIMIA E HISTORIA

1933	Gougerot y Alle	Pénfigo congénito familiar hereditario.
1939	Ayres y Anderson.	Dermatitis herpetiforme.
1939	Hermanos Hailey.	Pénfigo crónico benigno familiar.
1940	Becker y Dermayer.	Disqueratosis bulosa hereditaria.
1942	Frank y Rein	Describieron casos en la literatura americana y europea.
1959	Shelley, Pillsbury	Relación con el grupo sanguíneo ABO.
1962	Palmer y Perry	Relación con herencia autonómica dominante.
1965	Nierson y Sylvest.	Disqueratosis folicular bulosa.



Es una genodermatosis autosómica dominante con penetrancia variable, rara, que afecta generalmente pliegues y que se caracteriza por lesiones eritematosas y húmedas, además de aparición de vesículas y ampollas de contenido seroso que se rompen con facilidad que usualmente se presentan en zonas intertriginosas y aparecen después de la pubertad, principalmente en la segunda década de la vida y que afecta ambos sexos por igual. El curso es benigno con remisiones y exacerbaciones frecuentes.

La localización más común es en la parte posterior del cuello, axilas, ingles, pliegues submamarios y es menos común en pliegues de codos, región perianal, periumbilical, glúteos y tronco. En algunos casos puede existir afección de mucosas.<sup>1</sup> Rara vez afecta piel cabelluda, genitales y extremidades.

Caracterizada por vesículas y ampollas de contenido seroso, recurrentes, que aparecen sobre una piel normal o eritematosa, así como maceración y costras que aparecen generalmente en el centro de las lesiones.

La enfermedad no aparece antes de la pubertad, generalmente la aparición es en la segunda y tercera décadas de la vida. No hay predominio de raza o sexo. Existe una historia familiar en un 70% de los casos y puede presentarse en una o más generaciones intermedias así como casos de novo.

Los pacientes presentan prurito de intensidad variable, sensación de ardor y fragilidad de los sitios afectados. Pueden presentarse adenopatías regionales. No hay ataque al estado general.

Carpenter y cols describen: Humedad, calor, sudoración, fricción, infecciones (*Staphylococcus* spp, *Staphylococcus aureus coagulasa* positivo fagos 71, 75, 85, *Streptococcus* spp y *Candida albicans*, *Herpes simplex*) exposición a radiación UVA y UVB.

En 1962 Wilgram y cols reportaron que el defecto estructural primario en la enfermedad de Hailey - Hailey parecía ser la separación de los tonofilamentos de los desmosomas, permitiendo la agrupación de los tonofilamentos, además de la degeneración de los desmosomas con la pérdida subsecuente de la adhesión celular. Posteriormente, notaron que un número mayor de tonofilamentos se agrupaban en «grandes espirales sueltas» dentro de las células del estrato de malpighii; esos espirales nunca se observaban juntos con los gránulos de queratohialina.

Pierard y Kint posteriormente observaron gránulos de queratohialina en las células que mostraban los tonofilamentos en espiral. Además, Nurnberger y Muller observaron que los desmosomas generalmente se mantenían intactos después de la separación y agrupamiento de

los tonofilamentos y postularon que el defecto primario podría ser una anomalía de los desmosomas en lugar de los tonofilamentos. También notaron que las microvellosidades frecuentemente aparecían ramificadas y pensaron que estos cambios podrían estar asociados al transporte de membrana.<sup>5</sup>

En la enfermedad de Hailey - Hailey se han discutido diferentes mecanismos fisiopatológicos. Uno de ellos es el defecto en la síntesis de sustancias intracelulares, así como la existencia de un factor de disociación de células epidérmicas.

Sin embargo, las investigaciones ultraestructurales e inmunohistoquímicas proveen una fuerte evidencia que la acantólisis se debe a la ruptura de los desmosomas tanto por la disfunción de las proteínas de los desmosomas, así como a la activación del plasminógeno contribuyendo a la proliferación celular y a la acantólisis.<sup>6</sup>

Además la disminución de la concentración del calcio o la inhibición de la proteincinasa C permiten la disminución del contacto célula - célula. En vista de la ausencia total de células inflamatorias en las lesiones tempranas y la negatividad en las tinciones inmunohistoquímicas se descarta el papel de mediación inmunológica en la genodermatosis acantolítica.

Se ha comprobado que la disociación de los desmosomas en dos mitades se debe a la internalización de los complejos tonofilamento - desmosoma. Y que la disolución de las proteínas desmosómicas y su difusión dentro del citoplasma pudieran explicar la tinción fluorescente tan intensa y difusa de la desmogleína de los queratinocitos lesionados.<sup>7</sup>

En 1995 Richard y cols realizaron un mapeo cromosómico en el que señalan que el gen afectado se encuentra en el intervalo 5CM del cromosoma 3q21 - q24 definidos como el loci D3S1589 y D3S1290.<sup>8</sup> Recientemente se identificó el gen ATP2C1 que codifica para una bomba de calcio ATPasa dependiente.

Aspectos morfológicos: Pápulas, papulovesiculares, vesiculopustulares, hiperqueratósicas, seborreicas o eritrodermicas. En el 70% de los casos existen franjas blancas aisladas, sin fragilidad ungular. Kahn D y cols describieron el caso de una mujer de 69 años con una hernia hiatal y que 5 años más tarde presentó lesiones cutáneas correspondientes a pénfigo crónico benigno familiar,<sup>2</sup> después Langerberg A y cols en 1992 reportaron un caso clínico con presentación en forma de condilomas anogenitales,<sup>3</sup> así como Evron S y cols en Jerusalén describieron el caso de una mujer de 40 años de edad con una presentación de leucoplaquia vulvar.<sup>4</sup>

### FORMAS CLÍNICAS

1) De placa fija. 2) De formas simétricas. 3) Diseminadas. 4) Generalizadas.

En la mayoría de los casos de la enfermedad tienen una evolución crónica, en la que alternan periodos de



**Figura 10.**



**Figura 11.**

**Figuras 10 y 11.** Manchas residuales en región axilar (6 semanas postratamiento).



**Figura 12.** Lesiones residuales después de 6 semanas de tratamiento.



**Figura 13.**



**Figura 14.**

**Figuras 13 y 14.** Evidente mejoría clínica de las lesiones eccematosas después de 6 semanas de tratamiento con inhibidor de calcineurina.

remisión y exacerbación espontánea. Puede existir ocasionalmente mejoría mínima con la edad. Cursan con frecuencia con infecciones agregadas (bacterianas, micóticas y virales) además de cuadros irritativos por la aplicación inadecuada de múltiples medicamentos. El pronóstico es bueno para la vida.

Histológicamente se encuentran hendeduras intraepidérmicas suprabasales con acantólisis incompleta. Papilomatosis importante con presencia de células basales que forman vellosidades, las cuales se proyectan a la luz de la ampolla. Cuando están completamente desarrolladas las lesiones, las hendeduras se hacen mayores formando las vesículas o ampollas. Algunas células malpighianas muestran ligera separación entre sí, quedando unidas por escasos puentes intercelulares «pared de ladrillos en ruinas» (dato microscópico diagnóstico). La inmunofluorescencia directa es negativa.<sup>5,6,21</sup>

El diagnóstico se realiza en base a los antecedentes heredofamiliares, las características clínicas de las lesiones (topografía, morfología), la evolución de la dermatosis además de los hallazgos histopatológicos los cuales son pieza clave para la integración diagnóstica.<sup>7,22</sup>

Dentro de los diagnósticos diferenciales más importantes tenemos enfermedad de Darier (la topografía de esta enfermedad es en regiones seborreicas y la morfología son pápulas foliculares e histopatológicamente predomina la disqueratosis), pénfigo vegetante (la clave es el hallazgo histopatológico de ampollas acantolíticas intraepidérmicas suprabasales, vellosidades; así como microabscesos de eosinófilos), pénfigo vegetante (ampollas intraepidérmicas con acantólisis completa así como inmunofluorescencia positiva), psoriasis invertida (aunque la topografía y morfología son similares, el estudio histopatológico es la pauta diagnóstica).<sup>8,18,19</sup>

El tratamiento es limitado, por tratarse de una genodermatosis, no existe un tratamiento curativo. Lo más importante es el consejo a través de medidas generales tales como: Uso de ropa amplia de algodón, evitar ambientes calurosos, protegerse del sol, evitar la transpiración y evitar la automedicación. Resaltar la importancia del uso de cremas emolientes, además de una explicación amplia de la evolución, pronóstico y complicaciones de la enfermedad, así como un adecuado asesoramiento genético para evaluar el riesgo de transmisión.

Actualmente se cuenta con un arsenal de tratamientos, algunos con buena respuesta, otros sin mejoría aparente. Dependiendo de la extensión de la enfermedad se decidirá si se utiliza un tratamiento tópico o sistémico.

## TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

Cremas emolientes o queratolíticas (urea, ácido láctico) mejoran la troficidad cutánea y alivian el prurito.

Siempre dar tratamiento a las dermatosis secundarias, es decir, en caso de existir impetiginización serán útiles los antibióticos tópicos.

Corticoides tópicos utilizados por periodos cortos para controlar la eccematización.

Se ha demostrado la eficacia de ciclosporina tópica (para evitar la intoxicación sistémica),<sup>11</sup> dapsona, talidomida, metotrexate, etretinato, PUVA. En casos recalcitrantes se ha utilizado vaporizaciones con láser CO<sub>2</sub> así como con dermabrasión, en casos localizados, lo que provee periodos más largos de remisión.<sup>12,13</sup>

Hay reportes de casos desde 2001 donde describen la eficacia de tacrolimus tópico, dando la explicación en su mecanismo de acción al inhibir la producción de citocinas proinflamatorias, además que al ser un inhibidor de calcineurina normaliza la concentración citosólica de calcio dentro de las células epidérmicas y por lo tanto mantendrá la homeostasis cálcica, permitiendo la adhesión interqueratinocitaria.<sup>14-16</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkin J. Chronic benign familial pemphigus. *Arch Dermatol* 1978; 114: 136-7.
2. Kahn D, Hutchinson E. Esophageal involvement in familial benign chronic pemphigus. *Arch Dermatol* 1974; 109: 718-20.
3. Langenberg A, Berger T. Genital benign chronic pemphigus (Hailey - Hailey disease) presenting as condylomas. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 951-5.
4. Evron S, Leviatan A. Familial benign chronic pemphigus appearing as leukoplakia of the vulva. *Arch Dermatol* 1958; 78: 466-8.
5. Gottlieb S, Lutzner M. Hailey - Hailey disease. An electron microscopic study. *J Invest Dermatol* 1970; 54: 368-76.
6. Burge S, Garrod D. An immunohistological study of desmosomes in Darier's disease and Hailey - Hailey disease. *Br Jour Dermatol* 1991; 124: 242-51.
7. Reitamo S, Remitz A. Contact allergies in patients with familial benign chronic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 506-10.
8. Richard G, Andrea R. Hailey - Hailey disease maps to a 5 cm interval on chromosome 3q21 q24. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 357-60.
9. Lee S, Bang S. A case of generalized familial benign pemphigus. *Ann Dermatol* 1995; 7: 312-45.
10. McElroy L. Dermabrasion of Hailey - Hailey disease and Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 893-7.
11. Jitsukawa K, Rin J. Topical cyclosporine in chronic benign familial pemphigus (Hailey - Hailey disease). *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 625-7.

12. Sire D, Johnson B. Benign familial chronic pemphigus treated with dapsona. *Arch Dermatol* 1971; 103: 262-5.
13. Quit-Adamo, Spencer E. Dermabrasion of Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Am Acad Derm* 1991; 25: 342-5.
14. Ferraro V, Adamski H. Efficacité du tacrolimus topique dans la maladie de Hailey - Hailey. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 472-6.
15. Lübee, Saurat J. Monographie du tacrolimus topique (Protopic). *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 290-302.
16. Sand C, Klem H. Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey - Hailey disease. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1401-5.
17. Flint I, Spencer D. Eczema herpeticum in association with familial benign chronic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 257-8.
18. Hamm M. Involvement of the adherents junction – actin filaments system in acantholytic dyskeratosis of Hailey - Hailey disease. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 211-22.
19. Cooley J, Briggaman R. Hailey - Hailey disease keratinocytes: Normal assembly of cell-cell junctions *in vitro*. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 877-81.
20. Domínguez MA, Novales J. Pénfigo benigno familiar. Comunicación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1997; 6: 107-11.
21. Burge S, Schomberg K. Adhesion molecules and related proteins in Darier's disease and Hailey - Hailey disease. *Br Jour Dermatol* 1992; 127: 335-43.
22. Welsh E, Ikeda S. Hailey - Hailey disease is not allelic to Darier's disease. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 992-3.