



Localizador: 16018

Enfermedad de Hailey-Hailey: una serie de tres casos

Hailey-Hailey's disease: a series of three cases

Virginia Ruth López Gamboa,* María Belén Castaño,* Débora Litvack,*
Verónica Gallerano,* Mónica Herrero,* Susana Pereyra*

Palabras clave:

Enfermedad de Hailey-Hailey, pénfigo familiar crónico benigno.

Key words:

Hailey-Hailey's disease, familial benign pemphigus.

RESUMEN

La enfermedad de Hailey-Hailey es una genodermatosis de herencia autosómica dominante con afectación del gen ATP2C1. Aunque presenta un pronóstico benigno, las manifestaciones clínicas ocasionan gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de haberse planteado múltiples opciones terapéuticas, ninguna ha probado ser realmente efectiva. Presentamos una serie de tres casos con evolución favorable a la fecha.

ABSTRACT

Hailey-Hailey's disease is an autosomic dominant hereditary genodermatosis caused by ATP2C1 gene mutation. Despite its benign prognosis, the clinical manifestations cause a severe alteration in the patient's life quality. Although there are multiple treatment options, none has proven to be highly effective. We present a series of three cases with a favorable outcome.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hailey-Hailey (EHH), también conocida como «pénfigo familiar crónico benigno» (PFCB), es una genodermatosis con afectación del gen ATP2C1. Esta situación altera el calcio intracelular que regula la diferenciación epidérmica y de las proteínas desmosómicas. Se manifiesta clínicamente por la presentación de brotes de vesículas y ampollas en los pliegues cutáneos, por lo que ocasiona gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Presentamos una serie de tres casos de EHH que acudieron a nuestro servicio.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1: Persona de sexo femenino de 64 años, con antecedentes patológicos de insuficiencia mitral e hipertensión arterial. Acudió con lesiones vesículo-ampollares en los pliegues axilares (*Figura 1*) y submamaros, dolorosas a la palpación leve, de varios años de evolución. Refirió haber sido tratada en varias ocasiones por infecciones micóticas, sin buena respuesta.

Caso 2: Individuo de sexo femenino de 32 años de edad, con antecedentes familiares de EHH (su madre era el caso 1). Consultó por presentar lesiones ampollares sobre base eritematosa, que evolucionaban con dolor y prurito, localizadas en los genitales y las regiones axilar y submamaria. Dijo haber sido tratada previamente por micosis vulvovaginal, con escasa respuesta.

Caso 3: Paciente de sexo femenino de 44 años, con antecedentes de hipertensión y obesidad. Acudió a la consulta refiriendo que había sido diagnosticada de eccema axilar e inguinal, por lo que estaba efectuando tratamiento prolongado con corticoides, sin buena respuesta. Mencionó que en verano presentaba fetidez y que se exacerbaban los síntomas, lo que afectaba gravemente su calidad de vida. Al examen físico, se evidenciaron ampollas rotas sobre fondo eritematoso en axilas, ingles y pliegues submamaros, asociadas a intertrigo (*Figura 2*). Se indicó miconazol tópico y al control clínico presentó lesiones hipopigmentadas residuales. Sin embargo, evolucionó nuevamente con un brote de las lesiones vesículo-ampollares.

En los tres casos se realizó toma de biopsia cutánea. El resultado histopatológico

* Hospital Córdoba. Ciudad de Córdoba, Argentina.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
10/Mayo/2016.
Aceptado:
02/Marzo/2017.



(Figura 3) mediante tinción de hematoxilina y eosina informó hiperplasia epidérmica con patrón acantolítico y vesículo-ampollar en todo el espesor de la dermis, con moderado infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular, con algunos polimorfonucleares, neutrófilos y eosinófilos. Se evidenció también patrón compatible con «pared de ladrillos dilapidada». Los estudios



Figura 1. Placas eritematosas en axilas.



Figura 2. Placas eritematosas, maceradas, en genitales.

de inmunofluorescencia fueron negativos en las tres mujeres.

Mediante el historial, el examen dermatológico y los resultados histopatológicos, se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Hailey-Hailey. Se descartaron alteraciones metabólicas o infecciones intercurrentes para planear la medicación.

Inicialmente, las pacientes de los casos 1 y 3 fueron tratadas para las sobreinfecciones con antibióticos tópicos y orales y antimicóticos tópicos. En los tres casos se inició tratamiento con metilprednisolona 20 mg/día por tres meses y luego se realizó el descenso paulatino. Al mismo tiempo, se indicó calcio y vitamina D3 para prevenir descalcificación ósea por corticoterapia prolongada. Se recalzó en todas las personas reconocer y evitar los factores desencadenantes para evitar sobreinfecciones.

DISCUSIÓN

La EHH es una genodermatosis descrita por los hermanos Hugh y Howard Hailey en 1939.^{1,2} Es una patología de herencia autosómica dominante y penetrancia variable, con alteración del gen ATP2C1, localizado en el cromosoma 3q21q24. Este gen codifica a la proteína hsP-CA1 (*human secretory pathway Ca²⁺ ATPase*), encargada de regular la glicosilación y el calcio dentro del citosol celular,² que en las células epidérmicas se encuentra en alta concentración

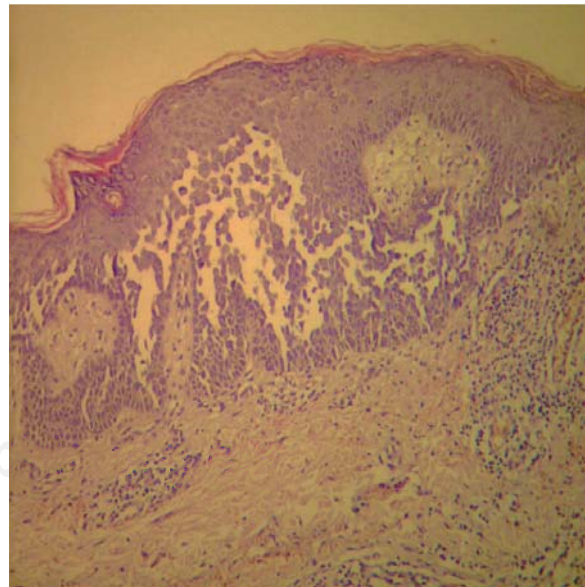


Figura 3. Histología (HE 10x). Imagen en «pared de ladrillos dilapidada».

en el aparato de Golgi.¹⁻³ Normalmente, el calcio se altera cuando la permeabilidad de la membrana es afectada y se restablece en las siguientes seis a 24 horas, con un leve aumento intracitoplasmático que refuerza los desmosomas.¹ En el caso de la EHH, la regulación del calcio no ocurre de forma adecuada y ocasiona destrucción del complejo desmosoma-tonofilamento-queratina en la epidermis.⁴ El defecto no afecta folículos pilosos ni glándulas sebáceas.¹

Epidemiológicamente, es una enfermedad rara (1:50,000),¹ aunque se sospecha un infradiagnóstico por retraso en la sospecha clínica. No existe predominancia entre sexos ni razas, se presenta a partir de la tercera a cuarta décadas de la vida y el 70% de los casos tienen antecedentes familiares.¹⁻³ Puede asociarse a otras patologías cutáneas como enfermedad de Darier, con la cual comparte similitudes histológicas; algunos autores, incluso, las consideraron espectros de la misma enfermedad hasta que se logró la diferenciación génica.⁴ De los tres casos presentados, todos manifestaron síntomas en la tercera década de la vida y dos tenían relación familiar, lo cual coincide con la revisión de la literatura.

Clínicamente, durante la fase aguda, la EHH se caracteriza por presentar vesículas y ampollas flácidas, fácilmente destechables, sobre una base eritematosa.¹⁻³ La maceración y sobreinfección son frecuentes, asociándose a dolor, fetidez y prurito.¹⁻⁵ Las zonas afectadas con mayor frecuencia son los pliegues cutáneos de manera bilateral, y se exacerban ante situaciones de fricción, sudor, calor, luz solar, periodo premenstrual o estrés emocional;¹⁻⁵ estos factores fueron mencionados por nuestras pacientes. En casos de mosaicismo genético, pueden presentarse lesiones unilaterales,⁶ con lo que se dificulta el diagnóstico. El signo de Nikolsky es generalmente positivo, y Burger describió que la EHH se asocia con la presencia de leuconiquia longitudinal,⁷ que no fue observada por nosotros. Raras veces ocurre en mucosas o durante el otoño; se han descrito casos aislados de eritrodermia.⁵ En la fase crónica, se evidencia hipo- o hiperpigmentación residual en las zonas afectadas, que puede confundirse con acantosis nigricans,² verrugosidades o cicatrización hipertrófica,¹ como sucedió con el caso 3.

Las lesiones pueden complicarse en su estadio agudo o crónico. En la fase aguda pueden sobreinfectarse con bacterias u hongos¹ y se ha visto mayor asociación con el virus herpes simple.⁸ En fases crónicas se ha descrito la evolución a carcinoma basocelular y espinocelular en las áreas afectadas, aunque no se ha podido establecer relación directa con la enfermedad.^{1,5} Todas estas circunstancias ocasionan un grave deterioro en la calidad de vida, por lo que los individuos afectados tienen menor movilización y

están más predispuestos a presentar eventos trombóticos⁸ y alteración del estado de ánimo.⁴

El diagnóstico se realiza mediante el estudio histológico. Tal como se observó en la serie de casos, el patrón característico es de acantólisis suprabasal, persistiendo algunos puentes desmosómicos unidos, lo cual genera la imagen de «pared de ladrillos dilapidada».¹ Además, se pueden observar papilas elongadas con aspecto de vellosidades.^{1,5} En la microscopía electrónica, se observan los defectos de adhesión desmosómica y material electrodenso perinuclear.⁵ Tanto la inmunofluorescencia directa como la indirecta son negativas en la EHH.^{1,2} Se debe recalcar que la enfermedad respeta los folículos pilosos y las glándulas sebáceas.⁵ Si se observan neutrófilos, se debe descartar impetiginización de la lesión.¹

Los diagnósticos diferenciales pueden ser clínicos e histopatológicos. Clínicamente, se deben descartar infecciones micóticas, bacterianas o herpéticas, pénfigo vulgar o vegetante, psoriasis invertida, dermatitis seborreica, atópica o de contacto. Histológicamente, se deben descartar enfermedades de Darier o Grover por compartir el patrón acantolítico.¹

No existe un tratamiento específico a la fecha y depende de la evolución de cada individuo. Es primordial enseñar a reconocer los factores desencadenantes para evitarlos y acudir a la consulta en caso de brotes, con lo que se pueden evitar las sobreinfecciones.⁹ Se han descrito opciones de medicación tópica y sistémica. En el caso de nuestras pacientes, el resultado fue adecuado con corticoides sistémicos y mantenimiento tópico. Algunos autores han informado buenos resultados con el uso de terapia fotodinámica previo uso de 5-aminolevulínico, PUVA, láser de CO₂ y erbio: YAG, siendo el último más aceptado por presentar menor eritema, reepitelización más rápida y evidencia de mayor concentración de colágeno en la dermis.⁸ Es también 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,⁸ permite una mejoría más permanente.

En los últimos años se han reportado varios casos tratados con toxina botulínica A, con muy buena respuesta. Esto se explica porque disminuye la presencia de un factor desencadenante importante: la sudoración. López-Ferrer y sus colaboradores describen que el control de la enfermedad se logra entre tres y cinco aplicaciones subcutáneas de 80-300 UI por sesión, con la misma técnica utilizada para la hiperhidrosis en axilas y pliegues inguinales.¹⁰ Rezende Bessa y su grupo coinciden con la técnica e indican que el resultado es comparable con la

dermoabrasión y el uso de láser erbio: YAG.⁶ El costo de las terapias no sistémicas puede determinar su uso en distintos ámbitos de trabajo.

CONCLUSIONES

En nuestra serie de casos, luego de instaurada la medicación, las mujeres evolucionaron favorablemente, con episodios de brotes esporádicos. La educación continua favoreció ampliamente el evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida. Se debe destacar que la adecuada

sospecha clínica por parte del médico dermatólogo permite el diagnóstico de esta enfermedad y disminuir las complicaciones en los individuos afectados.

Correspondencia:

Virginia Ruth López Gamboa

Hospital Córdoba-Universidad

Católica de Córdoba.

Oncativo 1248,

5000, Córdoba, Argentina.

Tel: 00-54-351-7019451

E-mail: virlopezg@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Franco M, Malieni D, Belatti A, Galimberti RL. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Dermatol Argent*. 2011; 17 (4): 268-276.
2. Tchernev G, Cardoso JC. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey Disease): use of topical immunomodulators as a modern treatment option. *Rev Med Chil*. 2011; 139 (5): 633-637.
3. Yordanova I, Gospodinov DK, Chavdarova V, Popovska S. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J of IMAB*. 2007; 13 (1): 60-62.
4. Lafuente RF, Rodero J, Morales AL, Zaballos P, Navarro M, Grasa MP et al. Pénfigo crónico familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey). A propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2002; 30 (3): 116-119.
5. Fandiño M, Moreno H, Jaled M, Coringrato M, Maronna E. Pénfigo crónico familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey). Comunicación de 4 casos y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol*. 2013; 63: 244-250.
6. Bessa GR, Grazziotin TC, Manzoni AP, Weber MB, Bonamigo RR. Hailey-Hailey disease treatment with Botulinum toxin type A. *An Bras Dermatol*. 2010; 85 (5): 717-722.
7. Ponce M, Mendoza R, Paredes G. Enfermedad de Hailey-Hailey: reporte de un caso. *Dermatol Perú*. 2010; 20 (4): 236-239.
8. Sánchez MP, Pérez J, Lázaro AC, Grasa MP, Carapeto FJ. Enfermedad de Hailey-Hailey y modalidades terapéuticas. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2005; 33 (2): 83-90.
9. British Association of Dermatologists: Patient leaflet. February 2008, updated January 2011, January 2014. [Consultado el 09-02-2016] Disponible en: http://www.bad.org.uk/for-the-public/patient-information-leaflets/hailey-hailey-disease/?showmore=1#.VrpAq_nhDIU
10. López-Ferrer A, Alomar A. Toxina botulínica A en el tratamiento del pénfigo benigno familiar. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103 (6): 532-535.