

Caso clínico

Pénfigo benigno familiar (Enfermedad de Hailey-Hailey)

Myrna Rodríguez Acar,* Alberto Ramos Garibay,** Donají Sánchez Ferra***

RESUMEN

El pénfigo benigno familiar es una enfermedad crónica, transmitida con un patrón autosómico dominante con penetrancia variable, se caracteriza clínicamente por la presencia de placas eritematosas, exulceradas y maceradas, principalmente en áreas intertriginosas, e histológicamente presenta acantólisis suprabasal. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen antecedentes familiares. El antecedente de cursar con múltiples remisiones y exacerbaciones es característico. La patogénesis aún es incierta, aunque se cree que interviene el gen ATP2 C1, el cual codifica una bomba calcio dependiente. Las opciones terapéuticas son limitadas, básicamente paliativas.

Palabras clave: Pénfigo benigno familiar, enfermedad de Hailey-Hailey, acantólisis suprabasal.

ABSTRACT

Familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease) is a chronic disease transmitted through an autosomic pattern with variable penetrance. It is clinically characterized by the presence of erythematous excoriated and macerated blisters, especially in intertriginous areas. Histologically, it presents suprabasal acantholysis. Around two thirds of the patients present a family background. The background of cursing the disease with multiple remissions and exacerbations is very characteristic. The pathogenesis is still unknown, even though it is believed that the ATP2 C1 gene has some kind of participation. This mentioned gene codifies a dependant calcium pump. There are limited therapeutic options. Basically, they are palliative.

Key words: *Familial benign pemphigus, Hailey-Hailey disease, suprabasal acantholysis.*

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino, de 40 años de edad, dedicada a las labores del hogar, originaria y residente del Distrito Federal. Sin ningún antecedente para su padecimiento actual. Presentaba una dermatosis diseminada a piel cabelluda y caras laterales del cuello en forma bilateral y asimétrica.

La dermatosis estaba constituida por eritema, escama fina blanquecina, vesículas, exulceración y costras hemáticas que confluyan formando numerosas placas de diferente tamaño y forma, la mayor de 10 cm y la menor

de 2 cm, de bordes bien definidos, irregulares y superficie anfractuosa. De evolución crónica y pruriginosa. El resto de la piel y anexos sin datos patológicos (*Figuras 1, 2, y 3*).

Al interrogatorio refirió que se había iniciado la enfermedad 25 años antes, con aparición de unos granitos en la cabeza, que le provocaban prurito, los cuales cursaban con exacerbaciones y remisiones. Fue atendida por diversos médicos quienes diagnosticaron dermatitis seborreica y prescribieron antiseborreicos sin presentar mejoría, por lo que acudió al Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua, donde se hizo el diagnóstico clínico de probable pénfigo benigno familiar. Se realizó biopsia incisional de la cara lateral derecha del cuello, fijada en formol al 10%. Los cortes fueron teñidos con H&E, mostraron hiperqueratosis, fibrina y hemorragia sobre la capa córnea además de acantosis irregular con fisuras acantolíticas que muestran una imagen de «pared de ladrillos semidestruida». Dermis subyacente con papilomatosis y moderada reacción inflamatoria (*Figuras 4 y 5*).

* Jefa de la consulta.

** Dermatopatólogo, adscrito al Laboratorio de Dermatopatología.

*** Residente de segundo año del Curso de Postgrado en Dermatología.



Figura 1. Lesiones en cara lateral del cuello.



Figura 2. Afectación contralateral del cuello.



Figura 3. Aspecto escamoso en piel cabelluda.

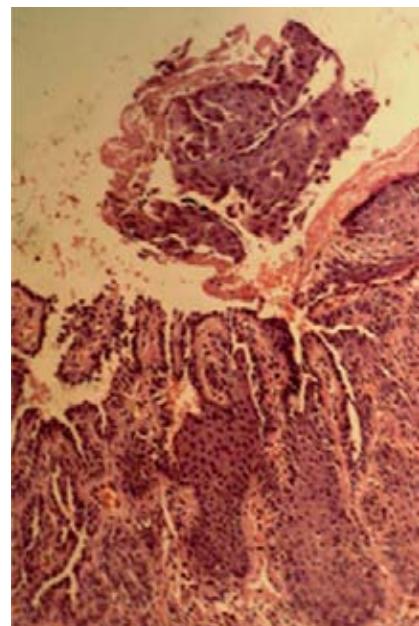


Figura 4. Epidermis con acantosis irregular y hendiduras acantolíticas en todo su espesor (H&E 4x).

Con base en las imágenes clínicas e histopatológicas, se integró el diagnóstico de pénfigo benigno familiar o enfermedad de Hailey-Hailey.

PÉNFIGO BENIGNO FAMILIAR (ENFERMEDAD DE HAILEY-HAILEY)

El pénfigo benigno familiar (PBF) fue descrito por los hermanos Hailey en 1939. Se trata de una dermatosis

de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, expresividad variable y curso crónico.

El PBF afecta a ambos sexos por igual, a menudo se manifiesta en la adolescencia tardía o en la edad adulta; sólo el 70% de los pacientes tiene una historia familiar clara, por lo que se sugiere que existe cierta variabilidad en la penetrancia del gen.¹

El retraso en el diagnóstico es común, especialmente si las lesiones responden a corticoesteroides tópicos,

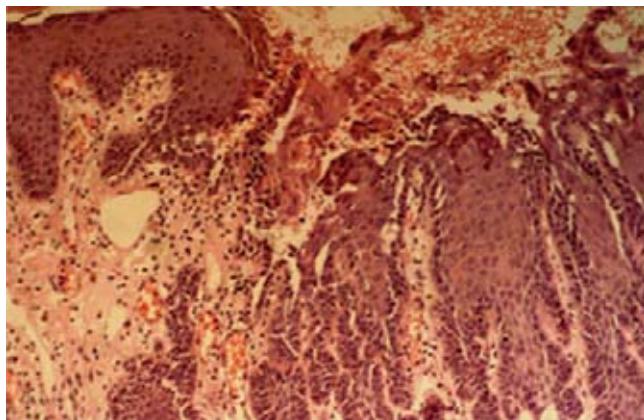


Figura 5. Epidermis con depósito de fibrina y hemorragia. La capa espinosa muestra el aspecto de «pared de ladrillos semidestruida» debido a acantólisis incompleta (H&E 10x).

antibióticos o antifúngicos. Aunque la enfermedad interfiere con la calidad de vida del paciente, no amenaza su supervivencia.

ETIOLOGÍA

Existen muchas hipótesis en relación con la patogénesis del PBF, aunque la causa exacta sigue siendo incierta. Una de las teorías establece que se debe a una alteración generalizada en la adhesión de los queratinocitos (los cuales se mantienen unidos a través de los desmosomas y uniones adherentes constituidas por glicoproteínas transmembrana que contribuyen a la adhesión celular), lo que desintegra al complejo desmosomatofilamento-queratina.

Sakuntabhai y colaboradores demostraron que la enfermedad de Darier está causada por mutaciones en el gen ATP2A2, localizado en el cromosoma 12, que codifica para una proteína ATPasa dependiente de calcio del retículo endoplásmico, este hallazgo fue seguido por la identificación del gen ATP2C1, localizado en el cromosoma 3q21-q24 como causante del pénfigo benigno familiar. Lo anterior produce una falla en la concentración de calcio en el citoplasma, con lo que demostraron que el PBF se trata de un defecto distinto a la enfermedad de Darier.²

La enfermedad se desencadena por estímulos externos, tales como la fricción, la luz solar o el calor, dando lugar a separación de los queratinocitos, especialmente en áreas intertriginosas.³ Otros factores que propician las reagudizaciones son los agentes infecciosos; es frecuente que el estudio microbiológico de las lesiones cu-

táneas muestre crecimiento bacteriano, fúngico, e incluso viral; se ha especulado si este hallazgo puede considerarse primario o secundario, potenciando la acantólisis. Se han implicado en la iniciación o exarcebación de las lesiones la coexistencia con otras enfermedades cutáneas, tales como psoriasis, eccema de contacto o dermatitis seborreica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayor parte de los casos la enfermedad tiene una extensión relativamente limitada, aunque el compromiso también puede ser difuso y grave. Los sitios afectados con mayor frecuencia son los pliegues, tales como las axilas, ingles, caras laterales del cuello, y región perianal.

Algunas localizaciones menos frecuentes son el tronco y la piel cabelluda, en forma de lesiones descamativas que simulan dermatitis seborreica. Se han descrito casos de eritrodermia por enfermedad de Hailey-Hailey.

Puede existir afectación de mucosas (vaginal, oral, surco balanoprepucial, labios mayores, esófago y conjuntiva), aunque es raro. Las lesiones están constituidas por vesículas y ampollas fláccidas sobre un fondo eritematoso; debido a la fricción y a la infección secundaria, es común que se erosionen y/o aparezcan fisuras, maceración y costras que generalmente se distribuyen en el centro, los bordes se observan bien delimitados por restos de ampollas. Las lesiones emanan un olor desagradable. Por confluencia a veces adoptan una forma circinada. El signo de Nikolsky es positivo y existe fenómeno de Koebner.

Los pacientes pueden referir prurito ocasional, sensación de ardor y fragilidad en los sitios afectados. Pueden desarrollarse adenopatías regionales, sin ataque al estado general.⁴

Burge y colaboradores demostraron que la incisión mecánica de la piel, clínica e histológicamente normal, en este tipo de pacientes muestra hendiduras intraepidérmicas características, en tanto que en quienes no padecen esta enfermedad se forma una ampolla subepidérmica a nivel de la lámina lúcida.

Este autor describió el signo ungueal que lleva su nombre: «Signo de Burge», que está presente en el 70% de los casos y puede ser la primera o la única manifestación del padecimiento, el cual consiste en la presencia de estrías longitudinales en la lámina ungueal.

El diagnóstico definitivo se obtiene fundamentalmente por el estudio histopatológico. Debe diferenciarse histológicamente del pénfigo vulgar, de la enfermedad de Darier y de la dermatosis acantolítica transitoria (enfer-

medad de Grover), ya que en éstas existe acantólisis suprabasal con proliferación ascendente de vellosidades en las ampollas.⁵

HISTOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista histopatológico se evidencian hendiduras intraepidérmicas por acantólisis suprabasal extensa, que afecta varias capas del estrato espinoso.

Es característica la imagen en «pared de ladrillos en ruinas» que expresa cohesión parcial entre los queratinocitos, aun a pesar de la desaparición masiva de los puentes celulares entre ellos. En la cavidad de las ampollas se observan, además, células acantolíticas aisladas o en grupo. La acantólisis se limita a la epidermis superficial, respetando el epitelio de las estructuras anexiales. También se aprecia papilomatosis importante con presencia de células basales que forman vellosidades, las cuales se proyectan a la luz de la ampolla. En la dermis superficial se detecta un infiltrado linfocitario perivascular de intensidad variable.⁶

Los estudios de inmunofluorescencia son negativos, ya que esta dermatosis no entra dentro del grupo de las inmunopatías.⁷

Estudios ultraestructurales han demostrado anomalía en la unidad desmosoma-tonofilamento que da lugar a un menor número de desmosomas y de tonofilamentos, lo cual favorece el desprendimiento epidérmico.

Se reconocen dos variedades clínicas poco frecuentes:
1. Lesiones generalizadas y 2. presencia de lesiones predominantemente papilomatosas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde el punto de vista clínico hay que hacer el diagnóstico diferencial con el intertrigo, la candidiasis, el impérito, la psoriasis invertida y la dermatitis por contacto.

También existen formas atípicas de la enfermedad que plantean problemas de diagnóstico diferencial con la enfermedad de Darier y con los pénfigos.

Desde el punto de vista histopatológico, habría que hacer diagnóstico diferencial con aquellas patologías que muestran ampollas intraepidérmicas suprabasales, tales como la enfermedad de Darier, el pénfigo vulgar y la enfermedad de Grover.

En el pénfigo vulgar no se observa la imagen «pared de ladrillos en ruinas», 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. La acantólisis es menos extensa pero más llamativa, la disqueratosis con formación de cuerpos redondos se expresa clínicamente como pápulas queratósicas o pápulas costro-foliculares en zonas seborreicas.

En la enfermedad de Grover se observa acantólisis suprabasal focal, limitada a unas pocas crestas epidérmicas.⁸

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico. Se utilizan antibióticos tópicos o sistémicos para controlar la sobreinfección, las tetraciclinas por vía sistémica son las que ofrecen mejores resultados. También se ha empleado clindamicina tópica, mupirocina y agentes antifúngicos. Se obtienen buenos resultados con corticosteroides tópicos, sistémicos o con ambos, sólo por corto tiempo, para evitar secuelas inherentes a ellos o bien infecciones agregadas.

El tacrolimus ha sido un valioso complemento en el tratamiento, controlando las lesiones de PBF, incluso sin el uso coadyuvante de corticosteroides tópicos.

El tacrolimus y la ciclosporina tienen similares efectos inmunomoduladores, aunque el tacrolimus es de 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.⁹ El mecanismo de acción quizás se relacione con la supresión de la transcripción de citocinas y de la activación linfocitaria cuando los factores externos como infección o fricción inducen una cascada de liberación de mediadores de la inflamación y reclutamiento de linfocitos T.¹⁰

El tratamiento sistémico incluye una gran variedad de opciones terapéuticas para casos recalcitrantes, se incluyen vitamina E, metotrexato, dapsona, talidomida, o PUVA; todos ellos pueden mejorar e incluso controlar la enfermedad durante largo tiempo, aunque en cierto número de pacientes no son efectivos. Los esteroides sistémicos a dosis de 20-40 mg/día se han mostrado efectivos en casos de enfermedad extensa.

Mashiko y colaboradores reportan el caso de una mujer de 51 años con PBF generalizado que fue tratada exitosamente con etretinato, sugiriendo que éste es efectivo en los casos generalizados, aun cuando alguna infección bacteriana haya desencadenado la diseminación del cuadro.¹¹

En aquellos pacientes que no responden a ningún tratamiento deben contemplarse los métodos quirúrgicos:

extirpación de las zonas afectadas y aplicación de inyecciones de piel total o criocirugía.

Otros métodos son la vaporización con láser de dióxido de carbono y la dermoabrasión.^{12,13} Éstos destruyen el epitelio superficial pero respetan las estructuras anexiales. Suprimiendo la epidermis se logra la reparación a partir de folículos pilosos y de los canales de las glándulas sudoríparas.¹⁴⁻¹⁶ Lapiere y colaboradores sugirieron que la toxina botulínica tipo A podía ser una alternativa no quirúrgica segura y efectiva, para el tratamiento del pénfigo benigno familiar en áreas intertriginosas, al observar remisión completa de las lesiones en ambas axilas de un paciente después del tratamiento con las dosis recomendadas para hiperhidrosis axilar. Kang y colaboradores proponen la inyección intralesional de toxina botulínica tipo A como terapia no curativa, pero sí adyuvante, que permite descender las dosis de mantenimiento de corticoides orales. No presenta efectos secundarios y tiene un efecto duradero (similar a lo ocurrido en el tratamiento de la hiperhidrosis). El mecanismo que explica la utilidad de la toxina puede ser que la inhibición de la transmisión colinérgica en las fibras post-ganglionares simpáticas de las glándulas sudoríparas reduzca la sudoración, inhibiendo así un factor agravante e incluso desencadenante de la enfermedad de Hailey-Hailey.^{17,18}

Otras terapéuticas son la fototerapia con UVA, radioterapia superficial, terapia fotodinámica con 5 amino levulínico tópico seguido por irradiación de luz roja incoherente (ALA PDT) en casos recalcitrantes.^{18,19}

Se recomienda a los pacientes con pénfigo benigno familiar mantener su peso en los niveles apropiados, uso de ropa cómoda para evitar la fricción, la humedad y el calor.²⁰

COMENTARIO

En el diagnóstico del pénfigo benigno familiar destacamos la necesidad de realizar una correcta anamnesis para corroborar la impresión clínica inicial. El antecedente de casos familiares parecidos ayuda a lo anterior y con este dato se puede iniciar el tratamiento pertinente, sin tener que recurrir al estudio histológico, el cual básicamente corrobora el diagnóstico clínico. Conocer la existencia de este padecimiento evita la prescripción de fármacos inadecuados que retardan o exacerbar la dermatosis, por lo que siempre debe descartarse este padecimiento en el caso de lesiones con esta localización y de evolución crónica. En la bibliografía consultada se comunica que un tercio de los casos son esporádicos y una o más genera-

ciones pueden no estar afectadas, en relación a nuestro artículo se trata de un caso de novo, se interroga acerca de antecedentes heredofamiliares, siendo éstos negativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2005: 604-609.
2. Fairclough RJ, Dode L, Vanoevelen J, Andersen JP, Missiaen L, Raeymaekers L et al. Effect of Hailey-Hailey disease mutations on the function of a new variant of human secretory pathway Ca2+/Mn2+-ATPase (hSPCA1). *J Biol Chem* 2003; 278: 24721-24730.
3. Cram DL, Muller SA, Winkelmann RK. Ultraviolet induced acantholysis in familial benign chronic pemphigus. *Arch Dermatol* 1967; 96: 636-641.
4. Vélez A, Medina I, Moreno JC. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Piel* 2001; 16: 272-277.
5. Sehgal VN, Jain S. Chronic familial benign pemphigus. *J Dermatol* 1994; 21: 322-328.
6. Lever W, Gundula SL. Enfermedades congénitas (Genodermatoses). En: *Histopatología de la Piel*. 7^a Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher 1990: 78-80.
7. De Dobbeleer G, De Graef C, M'Poudi E, Gourdain JM, Heenen M. Reproduction of the characteristic morphologic changes of familial benign chronic pemphigus in cultures of lesional keratinocytes onto dead deepidermized dermis. *J Am Acad Dermatol*. Nov 1989; 21: 961-965.
8. Mejía P, Palou J. Acantólisis. *Piel* 2000; 15: 137-141.
9. Rabeni EJ, Cunningham NM. Effective treatment of Hailey-Hailey disease with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 797-798.
10. Berth JJ, Smith SG, Graham BRA. Benign familial chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) responds to cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 70-72.
11. Happel R, Van-de-Kerhof PC, Traupe H. Retinoids in disorders of keratinization: their use in adults. *Dermatologica* 1987; 175(Suppl. 1): S107-124.
12. Christian MM, Moy RL. Treatment of Hailey-Hailey disease (or benign familial pemphigus) using short pulsed and short dwell time carbon dioxide lasers. *Dermatol Surg* 1999; 25: 661-663.
13. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 1999; 135: 423-427.
14. Fernández J, Armario JC. Utilidad de la láser abrasión en dermatología. *Piel* 2000; 15: 240-245.
15. Fisher GH, Geronemus RG. Improvement of familial benign pemphigus after treatment with pulsed-dye laser: a case report. *Dermatol Surg* 2006; 32: 966-968.
16. Konrad H, Karamfilov T, Wollina U. Intracutaneous botulinum toxin A versus ablative therapy of Hailey-Hailey disease: a case report. *J Cosmet Laser Ther* 2001; 3: 181-184.
17. Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg* 2000; 26: 371-374.

18. Ruiz RR, Alvarez JG, Jaén P, Acevedo A, Córdoba S. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 740-742.
19. Don PC, Carney PS, Lynch WS, Zaim MT, Hassan MO. Carbon dioxide laser abrasion: a new approach to management of familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 13: 1187-1194.
20. Galimberti RL, Kowalcuk AM, Bianchi O, Bonino MV, Garcia GA. Chronic benign familial pemphigus. *Int J Dermatol* 1988; 27: 495-500.

Correspondencia:

Dra. Myrna Rodríguez Acar.
Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, Deleg. Cuauhtémoc,
06780, México, D. F.,
Tel. 5519 6351.