

CASOS CLÍNICOS

Enfermedad de Hailey Hailey y tacrolimus 0.1%: una opción terapéutica

Hailey hailey disease and tacrolimus 0.1%: an option in treatment

Verónica Galarza¹, Evelyn Castro¹, Silvia Muñoz².

RESUMEN

La enfermedad de Hailey Hailey es una enfermedad genética crónica de difícil tratamiento. Se presenta un caso de esta genodermatosis con buena respuesta terapéutica al tacrolimus 0.1%.

Palabras clave: Enfermedad de Hailey Hailey; Genodermatosis; Tacrolimus.

SUMMARY

Hailey Hailey disease is a chronic genetic disorder with difficult treatment. We present a case with good response to tacrolimus 0.1%, as an optional treatment.

Key words: Hailey Hailey disease; Genodermatoses; Tacrolimus.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hailey Hailey (EHH) o pénfigo benigno familiar (PBF) es una enfermedad crónica autosómica dominante con penetrancia incompleta, caracterizada por un defecto en la adhesión de los queratinocitos. Compromete las regiones flexurales especialmente cuello, axilas, zona inframamaria e ingles, cuadro exacerbado por el calor, sudor, fricción y/o infecciones secundarias. Es notoriamente refractaria al tratamiento, el cual está dirigido a minimizar y/o controlar los factores agravantes. Se han empleado múltiples alternativas terapéuticas desde antibióticos tópicos y sistémicos, antimicóticos, corticoides tópicos y sistémicos, retinoides sistémicos, metotrexate, dapsona, calcipotriol, toxina botulínica, láser (YAG o CO2 pulsado), alefacept, entre otros. Presentamos un caso tratado con tacrolimus 0.1% en ungüento por ocho semanas con una evolución favorable.

CASO CLÍNICO

Mujer de 77 años de edad, acude con lesiones en pliegues con ardor y dolor de las mismas desde hace 17 años. Refiere que hermana ya fallecida tenía lesiones semejantes, resto del examen no contributorio. Refería como tratamientos previos el uso de antibióticos sistémicos y tópicos, corticoides tópicos, antimicóticos, sin mejoría significativa y recidivas frecuentes. Al examen lesiones intertriginosas, esfaceladas, maceradas en zona inguinal, axilas, zona submamaria y pliegue abdominal (**fotografías 1–3**).

1 Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Alberto Sabogal S. EsSalud. Callao-Perú.

2 Servicio de Patología Quirúrgica, Hospital Nacional Alberto Sabogal S. EsSalud. Callao-Perú.

Correo electrónico: vcgalarza@hotmail.com



Fotografía 1. Compromiso axilar al inicio del tratamiento. Eritema, esfacelación y descamación periférica.

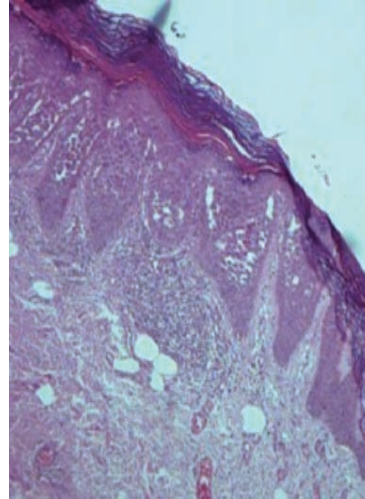


Fotografía 2. Compromiso en ingles. Marcada maceración, con eritema difuso.

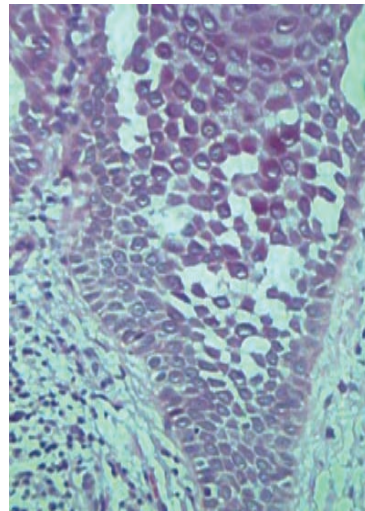


Fotografía 3. Compromiso submamario. Eritema y descamación en la periferia.

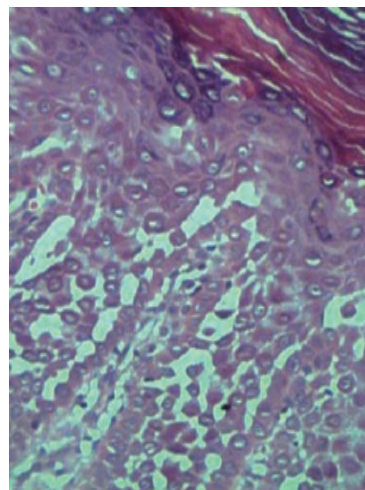
Exceptuando por hipercolesterolemia leve, los exámenes hematológicos y bioquímicos fueron normales. A la histopatología se evidenció una epidermis engrosada con células acantolíticas, disqueratóticas y poligonales (**fotografías 4-6**).



Fotografía 4. Epidermis con acantosis, hiperqueratosis, clefts intraepidérmicos. HE 10X.



Fotografía 5. Células acantolíticas suprabasales, algunas disqueratóticas. HE 40X.



Fotografía 6. Células acantolíticas y disqueratóticas en todo el grosor de la epidermis. HE 40X.

Se confirma el diagnóstico de enfermedad de Hailey Hailey y se decide iniciar terapia con tacrolimus 0.1% ungüento dos aplicaciones al día, notándose mejoría progresiva en las siguientes ocho semanas (**fotografías 7- 9**).



Fotografía 7. Axila después de ocho semanas de tratamiento, con mejoría notoria.



Fotografía 8. Región inguinal con buena respuesta a tratamiento.



Fotografía 9. Región submamaria, con desaparición de lesiones erosivas (semana ocho).

DISCUSIÓN

La EHH o PBF fue descrita originalmente por los hermanos Hailey en 1939¹. Es fundamentalmente una enfermedad ampollar intraepidermal caracterizada por la presencia de células acantolíticas y disqueratóticas dentro de la ampolla², en la cual aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen antecedentes familiares¹.

Existen muchas hipótesis respecto a la patogénesis de esta enfermedad, pero la causa aún es incierta. El defecto observado en la adhesión de los queratinocitos parece ser secundaria a una mutación del gen ATP2C1, que codifica la vía de secreción humana de la proteína Ca²⁺/Mn²⁺ ATPasa 1 (hSPCA1)^{1,3-5}. Las proteínas mutantes en la EHH crean una pérdida de la sensibilidad para la captación y transporte de los iones Ca²⁺ y Mn²⁺, en vista que los queratinocitos se mantienen juntos mediante los desmosomas y las uniones adherentes, con glicoproteínas transmembrana dependientes del calcio, se produce una alteración en la adhesión celular^{1,3-5}.

Desde el momento que una persona desarrolla EHH es probable que presente lesiones durante toda la vida, una vez que la lesión aparece, tiende a permanecer por semanas o meses y se forman en la periferia, centrifugamente, nuevas ampollas, que empeoran el cuadro. Siendo las lesiones de localización preferente en áreas flexurales, las exacerbaciones son desencadenadas por el calor, sudor, fricción y/o infecciones secundarias; por lo que una de las medidas terapéuticas consiste en controlar y/o minimizar estos factores. Aunque no existe una terapia definitiva, se han probado múltiples alternativas adicionales a los clásicos antibióticos, antimicóticos y corticoides tópicos. En casos refractarios se ha empleado dapsona, corticoides sistémicos, metotrexate^{1,2}, retinoides sistémicos^{6,7}, láser CO₂ y YAG⁸⁻¹⁰, terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico¹¹, toxina botulínica^{12,13}, calcitriol¹⁴, alefacept¹⁵, tacrolimus tópico¹⁶⁻²³; todos con resultados variables.

El tacrolimus es un inmunosupresor, que actúa inhibiendo la activación y proliferación de las células T helper CD4+, al actuar sobre la calcineurina y por consecuencia previniendo la desfosforilación y bloqueando la cascada de las citoquinas. Se han descrito algunos casos de EHH tratada con tacrolimus 0.1% en ungüento, solo^{16,17,20-23} o combinado con antibióticos¹⁸, o corticoides tópicos¹⁹, en la mayoría de ellos con buenos resultados. La eficacia del tacrolimus sugiere que la inmunidad celular juega un rol en la patogénesis de la enfermedad de Hailey Hailey. Los mecanismos de acción en esta enfermedad presumiblemente comprenden la supresión de transcripción de citoquinas y activación de linfocitos. Aún queda por dilucidar si esta droga tiene otros efectos que sean no inmunomoduladores.

Independientemente del mecanismo de acción, consideramos que el tacrolimus es una buena alternativa para el tratamiento de esta enfermedad crónica e incurable, ya que permite controlar efectivamente los periodos de exacerbación de una manera segura y no invasiva, sin efectos adversos significativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HELM T. Familial Benign Pemphigus (Hailey-Hailey Disease) – Dermatology eMedicine Clinical Reference, Updated Continually.
2. ACKERMAN AB, KERL H, SANCHEZ J, et al. Hailey Hailey Disease. A Clinical Atlas of 101 Common Skin Diseases.
3. LI XL, PENG ZH, XIAO SX, LIU Y, PAN M, ZHOU SN. Mutation detection of ATP2C1 gene in Chinese patients with Hailey Hailey disease. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2008;(1):63-5.
4. OHTSUKA T, OKITA H, HAMA N, YAMAZAKI S. Novel mutation in ATP2C1 gene in a Japanese patient with Hailey Hailey disease. *Dermatology*. 2006; 212(2):194-7.
5. FAIRCLOUGH RJ, LONIE L, VAN BAELEN K, HAFTEK M, MUNRO CS, BURGE SM, et al. Hailey Hailey disease: identification of novel mutations in ATP2C1 and effect of missense mutation A528P on protein expression levels. *J Invest Dermatol*. 2004;123(1):67-71.
6. BERGER EM, GALADARI HI, GOTTLIEB AB. Successful treatment of Hailey-Hailey disease with acitretin. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6(7):734-6.
7. MASHIKO M, AKIYAMA M, TSUJI-ABE Y, SHIMIZU H. Bacterial infection-induced generalized Hailey-Hailey disease successfully treated by etretinate. *Clin Exp Dermatol*. 2006; 31(1):57-9.
8. COLLET VILLETTE AM, RICHARD MA, FOURQUET F, MONESTIER S, GAUDY C, BONERANDI JJ, et al. Treatment of Hailey-Hailey disease with carbon dioxide laser vaporization. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132(8-9 Pt 1):637-40.
9. 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(8):661-3.
10. BEIER C, KAUFMANN R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol*. 1999;135(4):423-7.
11. RUIZ-RODRIGUEZ R, 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(5):740-2.
12. 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(4):181-4.
13. 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(4):371-4.
14. RAJPARA SM, KING CM. Hailey-Hailey disease responsive to topical calcitriol. *Br J Dermatol*. 2005; 152(4):816-7.
15. HURD DS, JOHNSTON C, BEVINS A. A case report of Hailey-Hailey disease treated with alefacept (Amevive). *Br J Dermatol*. 2008;158(2):399-401.
16. REUTER J, TERMEER C, BRUCKNER-TUDERMAN L. Tacrolimus a new therapeutic option for Hailey-Hailey disease? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3(4):278-9.
17. FERRARO V, ADAMSKI H, LE GALL F, CHEVRANT-BRETON J. Efficacy of topical tacrolimus in Hailey-Hailey disease. *Ann Dermatol Venereol*. 2006;133(5 Pt 1):475-6.
18. PERSI-VOJINOVI S, MILAVEC-PURETI V, DOBRI I, RADOS J, SPOLJAR S. Disseminated Hailey-Hailey disease treated with topical tacrolimus and oral erythromycin: Case report and review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2006;14(4):253-7.
19. UMAR SA, BHATTACHARJEE P, BRODELL RT. Treatment of Hailey-Hailey disease with tacrolimus ointment and clobetasol propionate foam. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3(2):200-3.
20. ROCHA PARIS F, FIDALGO A, BAPTISTA J, CALDAS LL, FERREIRA A. Topical tacrolimus in Hailey-Hailey disease. *Int J Tissue React*. 2005;27(4):151-4.
21. LAFFITTE E, PANIZZON RG. Is topical tacrolimus really an effective therapy for Hailey-Hailey disease? *Arch Dermatol*. 2004;140(10):1282.
22. RABENI EJ, CUNNINGHAM NM. Effective treatment of Hailey-Hailey disease with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(5):797-8.
23. SAND C, THOMSEN HK. Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol*. 2003;139(11):1401-2.