

Jesús Sebastián Rodríguez-Gutiérrez<sup>1a</sup>, Antonio Tirado-Motel<sup>1b</sup>, Jesús Leonel Sarabia-Esquerro<sup>1c</sup>, Atziry Sarahi Urtuzuástegui-Gastelum<sup>1d</sup>, Ángel Alfonso Germán-Rentería<sup>1e</sup>

## Resumen

**Introducción:** la enfermedad de Hailey-Hailey es una rara genodermatosis autosómica dominante cuya causa es la mutación del gen *ATP2C1*. Se estima una prevalencia de 1 por cada 50,000 casos y se manifiesta como vesículas flácidas agrupadas que se rompen con facilidad. El diagnóstico se confirma con el estudio histopatológico que crea una apariencia denominada "pared de ladrillo dilapidada" y se identifica disqueratosis en forma de cuerpos redondos y granos. El tratamiento comprende desde medidas generales hasta múltiples opciones farmacológicas y los corticoesteroides tópicos son los más utilizados.

**Caso clínico:** paciente del sexo masculino con diagnóstico de enfermedad de Hailey-Hailey. A la exploración física observamos una dermatosis diseminada a cuello, tronco, pliegues axilares, inguinales y región interglútea, de manera unilateral, asimétrica, de aspecto polimorfo, constituida por exulceración, eritema, algunas pústulas y vesículas flácidas que confluían para formar placas eczematosas e hipertróficas con escama fina, de evolución crónica, acompañada de prurito. Además, aprovechamos la oportunidad para revisar la información más relevante en la literatura con respecto a la enfermedad de Hailey-Hailey, especialmente enfocados en el aspecto terapéutico.

**Conclusiones:** es importante tener en cuenta que la enfermedad de Hailey-Hailey es una patología rara, a fin de hacer un diagnóstico diferencial en la práctica clínica rutinaria.

## Abstract

**Background:** Hailey-Hailey disease is a rare autosomal dominant genodermatosis whose cause is the *ATP2C1* gene mutation. A prevalence of 1 in 50,000 cases is estimated and it manifests as grouped flaccid vesicles that break easily. The diagnosis is confirmed with the histopathological study creating an appearance called "dilapidated brick wall", identifying dyskeratosis in the form of round bodies and pimples. Treatment ranges from general measures to multiple pharmacological options, with topical corticosteroids being the most commonly used.

**Clinical case:** Male patient diagnosed with Hailey-Hailey disease. On physical examination we observed a dermatosis disseminated to the neck, trunk, axillary and inguinal folds, and intergluteal region, unilateral, asymmetric with a polymorphous appearance, constitution due to exulceration, erythema, some pustules and flaccid vesicles that coalesced to form eczematous and hypertrophic plaques with the presence of fine scales on their surface, with a chronic evolution accompanied by pruritus. We also took the opportunity to review the most relevant information in the literature regarding Hailey-Hailey disease, especially focused on the therapeutic aspect.

**Conclusions:** It is important to take into account that Hailey-Hailey disease is a rare pathology, in order to make a differential diagnosis in daily clinical practice.

<sup>1</sup>Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional "Dr. Manuel Cárdenas de la Vega", Servicio de Dermatología. Culiacán, Sinaloa, México

ORCID: 0000-0003-4010-0797<sup>a</sup>, 0000-0001-9177-1465<sup>b</sup>, 0000-0002-2106-3946<sup>c</sup>, 0000-0002-9443-3549<sup>d</sup>, 0000-0001-5178-6072<sup>e</sup>

### Palabras clave

Vesícula  
Pénfigo Benigno Familiar  
Enfermedad de Hailey-Hailey

### Keywords

Blister  
Pemphigus, Benign Familiar  
Hailey-Hailey Disease

Fecha de recibido: 16/07/2023

Fecha de aceptado: 08/09/2023

### Comunicación con:

Ángel Alfonso Germán Rentería  
✉ agermaniko@gmail.com  
☎ 667 188 3612

**Cómo citar este artículo:** Rodríguez-Gutiérrez JS, Tirado-Motel A, Sarabia-Esquerro JL, *et al.* Enfermedad de Hailey-Hailey: reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(1):e5532. doi: 10.5281/zenodo.10278169

## Introducción

La enfermedad de Hailey-Hailey, también llamada pénfigo crónico benigno familiar, es una genodermatosis autosómica dominante que es poco frecuente y tiene penetrancia completa. Fue descrita por primera vez en 1939 por los hermanos Hailey, en 2 grupos de hermanos con ampollas y erosiones recurrentes.<sup>1,2</sup> Es una enfermedad causada por una mutación en el gen *ATP2C1*, en el cromosoma 3q22, que codifica la vía secretora  $Ca^{2+}/Mn^{2+}$  ATP-asa (SPCA1), cuya función es mantener la homeostasis del calcio intercelular y conducir a alteraciones en la señalización intracelular dependiente de  $Ca^{2+}$  y a la pérdida de la adhesión celular en la epidermis.<sup>1,3</sup> Se estima una prevalencia de 1 por cada 50,000 casos y generalmente se manifiesta después de la pubertad, entre la segunda y la tercera década de la vida, pero existen casos aislados de presentación en la infancia; la enfermedad muestra un curso crónico recurrente con exacerbaciones.<sup>4</sup> El calor, el sudor, la radiación ultravioleta y la fricción exacerbaban la afección, por lo que los pacientes son más sintomáticos en los meses de verano. Inicialmente se manifiesta como vesículas flácidas agrupadas que se rompen con facilidad, dejando erosiones costrosas y zonas eccematosas. Con el tiempo, se desarrollan placas aterciopeladas hipertróficas y fisuras. La localización de las lesiones generalmente se observa alrededor del cuello, las axilas, el pliegue inframamario y el periné. La presentación generalizada es poco frecuente y se asocia a infecciones bacterianas, virus del herpes simple, infestación por artrópodos o erupciones por fármacos.<sup>5</sup> Hay múltiples reportes de casos raros de presentación atípica tanto topográficamente con lesiones en áreas no intertriginosas como abdomen y pies o morfología no clásica con pápulas hiperqueratósicas.<sup>6,7</sup> Es importante reconocer y reportar signos unguales, ya que está documentado que hay alteraciones a este nivel.<sup>8</sup> Dermatoscópicamente suele observarse un fondo o periferia eritematosa, asociada a un aumento de la vascularización secundario a la inflamación, áreas grisáceas, amorfas y sin estructura, con aperturas ecquinas prominentes.<sup>9</sup> Ocasionalmente también se observaron erosiones con algunos vasos punteados y áreas costrosas.<sup>10</sup>

Histológicamente existe hiperplasia epidérmica, que suele afectar a más del 50% de su espesor. Se puede observar disqueratosis y una hendidura suprabasal, lo cual crea una apariencia denominada “pared de ladrillos dilapidada”, y se identifica disqueratosis en forma de cuerpos redondos y granos. Los estudios de inmunofluorescencia son negativos.<sup>11</sup> Como medidas claves en el tratamiento es importante evitar la fricción mediante el uso de ropa ligera y holgada, así como reducir la sudoración; deben evitarse los apósitos adhesivos y oclusivos. Las modalidades terapéuticas incluyen terapias tópicas con esteroides de potencia moderada-alta, inhibidores de calcineurina, análogos de

vitamina D, así como terapias orales que incluyen antimicrobianos, corticosteroides, retinoides, dapsona y tratamientos inmunosupresores. Además, las opciones de procedimiento incluyen inyecciones de toxina botulínica, terapias con luz y láser, dermoabrasión y escisión quirúrgica con injerto de piel. Los tratamientos sistémicos emergentes incluyen anticolinérgicos orales, cloruro de magnesio, vitamina D, naltrexona y apremilast.<sup>12</sup> Las infecciones microbianas secundarias deben prevenirse y tratarse con antisépticos y agentes antimicrobianos tópicos o sistémicos.<sup>2</sup>

## Caso clínico

Paciente del sexo masculino de 82 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica e hiperplasia prostática benigna, sin otros datos de importancia. Fue hospitalizado a cargo del Servicio de Medicina Interna por cuadro de pancreatitis. Se interconsultó al Servicio de Dermatología por dermatosis diseminada a cuello (cuyas caras laterales eran afectadas), tronco en pliegue axilar derecho, inguinal ipsilateral y región interglútea, asimétrica, constituida por exulceración, eritema, algunas pústulas y vesículas flácidas que confluían para formar placas hipertróficas con escama fina, de evolución crónica acompañada de prurito (figuras 1 y 2). El Nikolsky resultó negativo.

El paciente refirió que las lesiones se exacerbaban durante el verano por la sudoración y solían ser recurrentes en zonas que entraban en fricción con la ropa. Refirió que estos problemas de salud los presentaban 3 de sus 8 hijos: un varón de 40 años y dos mujeres de 41 y 54 años. De acuerdo con la presentación clínica, se sospechó que hubiera la presencia de enfermedad de Hailey-Hailey, por

Figura 1 Lesiones en axila

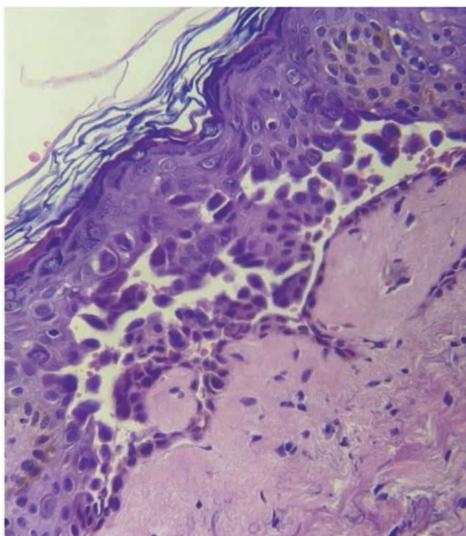


**Figura 2** Lesiones en cuello



lo que se realizó biopsia de lesión en cuello, cuyo análisis histopatológico reportó epidermis con capa córnea en red de canasta y acantosis irregular a expensas de procesos interpapilares; se apreciaron hendiduras suprabasales acantolíticas, con áreas de acantosis incompleta y escasos cuerpos redondos, así como la formación de estructuras con apariencia de vellosidades; en dermis superficial se observó un discreto infiltrado perivascular linfohistiocitario (figura 3).

**Figura 3** Hallazgos histológicos en tinción con hematoxilina-eosina 40 x



Se observa epidermis con acantosis irregular a expensas de procesos interpapilares; se aprecian hendiduras suprabasales acantolíticas, con áreas de acantosis incompleta y escasos cuerpos redondos; en dermis superficial se observa un discreto infiltrado perivascular linfohistiocitario

Con dichos hallazgos, se diagnosticó enfermedad de Hailey-Hailey y se aplicó tratamiento con clobetasol crema al 0.05% y medidas generales para el cuidado de la piel. Hubo una adecuada respuesta al seguimiento a las 4 y 8 semanas (figuras 4 y 5).

## Discusión

La enfermedad de Hailey-Hailey es una enfermedad ampollosa rara, la cual se caracteriza por tener una prevalencia que no supera a los 50 por 100,000 habitantes.<sup>13</sup> Según un estudio publicado en 2021 por Rogner *et al.* se

**Figura 4** Imagen que muestra las lesiones antes de iniciar el tratamiento



**Figura 5** Imagen que muestra las lesiones después de iniciar el tratamiento



estima una prevalencia de 1 por cada 50,000 casos y generalmente ocurre después de la pubertad, en la segunda y tercera década de la vida. Hay casos aislados de presentación en la infancia<sup>4</sup> y es por ello que resulta interesante el reporte de este caso, ya que a pesar de tener el antecedente de la dermatosis desde los 20 años de edad, no se había realizado el diagnóstico. Nuestro paciente presentó el espectro clínico clásico, que se manifiesta principalmente como erosión, eritema, acompañado de vesículas y pústulas que presentan dolor, un síntoma frecuente en la enfermedad de Hailey-Hailey; sin embargo, los pacientes también suelen referir prurito y olor desagradable, además de que pueden presentar bandas blancas longitudinales en las uñas,<sup>14</sup> dato presente hasta en el 71% de los pacientes con esta enfermedad, según lo publicado por Deng *et al.*<sup>15</sup>

En cuanto al diagnóstico histopatológico, podemos observar acantólisis suprabasal,<sup>16</sup> hiperplasia epidérmica, que suele afectar más del 50% del espesor de la misma y disqueratosis con hendidura suprabasal, lo cual crea un patrón característico llamado *pared de ladrillos dilapidada*, con estructuras identificadas en forma de cuerpos redondos y granos; la inmunofluorescencia directa es negativa. El diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades vesículo-ampollosas, como la queratosis actínica acantolítica, el carcinoma de células escamosas acantolíticas, la enfermedad de Grover y el pénfigo vulgar, entre otros, por lo que la correlación cuidadosa de los hallazgos clínicos con los hallazgos histológicos y de inmunofluorescencia generalmente ayuda a hacer la separación diagnóstica.<sup>11</sup>

Nuestro paciente además refirió la afectación de otros familiares con clínica similar, un hallazgo importante, ya que aproximadamente el 70% de los pacientes con enfermedad de Hailey-Hailey tiene antecedentes familiares.<sup>17</sup>

La enfermedad de Hailey-Hailey actualmente no es curable y el tratamiento sintomático es la principal estrategia adoptada para reducir los síntomas y prevenir la recurrencia de la enfermedad.<sup>18</sup> Debido a la falta de estudios controlados aleatorizados y el curso crónico recurrente, el manejo sigue siendo desafiante. Para comenzar se debe recomendar al paciente usar ropa ligera y suelta, ya que evitar la fricción y reducir la sudoración son medidas clave en el tratamiento. Farmacológicamente tenemos un amplio espectro de herramientas en el que los corticosteroides tópicos generalmente se recomiendan de manera inicial; la

aplicación temprana de estos puede limitar el desarrollo de lesiones; sin embargo, emplearlos en zonas intertriginosas puede potenciar los efectos adversos, por lo que su aplicación se limita a cursos cortos para el tratamiento de exacerbaciones. Otra opción son los inhibidores de calcineurina tópicos, útiles para el control a largo plazo de la inflamación y con menos efectos secundarios que los corticosteroides.<sup>2</sup> En una publicación del 2016, se presentaron 6 casos de enfermedad de Hailey-Hailey con dramática respuesta a la doxiciclina y sin efectos adversos significativos.<sup>19</sup> Además, hay evidencia de pacientes que logran remisión completa con crema tópica de 5-fluorouracilo al 5%. También está descrito el uso de análogos tópicos de la vitamina D como el calcitriol, aunque los estudios sobre su uso son limitados. Otras opciones son los aminoglucósidos tópicos, como la gentamicina; los retinoides orales, como la acitretina, la isotretinoína y el etretinato; los inmunomoduladores como la dapsona, la azatioprina, y el metotrexato.<sup>2</sup> Algunas terapias novedosas incluyen la toxina botulínica tipo A, la cual se ha utilizado ampliamente en enfermedad de Hailey-Hailey, como se menciona en un metaanálisis realizado en 2021 por Zhang *et al.*, en el que se hace una revisión sistemática de varias publicaciones donde proveen evidencia de su eficacia y seguridad para considerarla como terapia adyuvante.<sup>20</sup> Como aporte extra se anexa el **cuadro I**, que presenta publicaciones similares al caso aquí presente.

## Conclusiones

Presentamos el caso de este paciente con el objetivo de compartir la experiencia clínica y terapéutica que proporciona, ya que al ser una patología rara, es enriquecedor tenerlo en cuenta como un diagnóstico diferencial en la práctica clínica rutinaria; además, aprovechamos la oportunidad para revisar la información más relevante en la literatura con respecto a la enfermedad de Hailey-Hailey especialmente enfocados en el aspecto terapéutico, ya que un buen tratamiento puede mejorar la calidad de vida no nada más de un paciente, sino también de miembros extra de su núcleo familiar.

---

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

**Cuadro I** Recopilación de casos similares en la literatura

| País           | Año  | Sexo                          | Edad                       | Descripción  |
|----------------|------|-------------------------------|----------------------------|--|
| Japón          | 1992 | 7 casos: 4 hombres, 3 mujeres | 59, 35, 30, 55, 53, 42, 35 | Serie de 7 casos de pacientes tratados con esteroides tópicos con resultados bastante favorables, los cuales sugieren que los esteroides tópicos potentes son buena elección para el tratamiento de esta enfermedad y ciertamente preferibles a la terapia quirúrgica en el presente   |
| Estados Unidos | 2015 | Femenino                      | 44                         | Paciente que presentó dermatosis clásica con correlación histopatológica, manejada con antibióticos sistémicos y ungüento de triamcinolona. La paciente acudió a seguimiento una semana después con vesículas ya secas y mejoría de síntomas   |
| Estados Unidos | 2018 | Masculino                     | 58                         | Historia de 5 años de una erupción ligeramente pruriginosa y dolorosa en la zona lateral derecha del cuello y la axila derecha. Se corroboró por histopatología Hailey-Hailey y se indicó manejo con clindamicina tópica y triamcinolona al 0.1% con solución casi completa y el paciente asintomático a las 4 semanas del uso |
| Italia         | 2020 | Femenino                      | 29                         | Vesículas, erosiones, fisuras y escamas en cuello, axilas y tórax. Se confirmó diagnóstico de Hailey-Hailey. Se usó tratamiento de calcipotriol/betametasona y se logró aclaramiento casi completo en 2 semanas  |

## Referencias

- Yang L, Zhang Q, Zhang S, et al. Generalized Hailey-Hailey disease: Novel splice-site mutations of ATP2C1 gene in Chinese population and a literature review. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(2):e1580. doi: 10.1002/mgg3.1580
- Ben Lagha I, Ashack K, Khachemoune A. Hailey-Hailey Disease: An Update Review with a Focus on Treatment Data. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):49-68. doi: 10.1007/s40257-019-00477-z
- Malan M, Xuejingzi W, Si J, et al. Hailey-Hailey disease: the role of azathioprine an immunomodulator. *Pan Afr Med J.* 2019;32:65. doi: 10.11604/pamj.2019.32.65.17877
- Rogner DF, Lammer J, Zink A, et al. Darier and Hailey-Hailey disease: update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(10):1478-501. doi: 10.1111/ddg.14619
- Chin AGM, Asif M, Hultman C, et al. Hailey-Hailey Disease with Superimposed Eczema Herpeticum Caused by Herpes Simplex Virus Type 2 Infection in a Burn Unit: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2019;11(10):e5907. doi: 10.7759/cureus.5907
- Patel VM, Rubins S, Schwartz RA, et al. Hailey-Hailey disease: a diagnostic challenge. *Cutis.* 2019;103(3):157-9.
- Chauhan P, Meena D, Hazarika N, et al. Generalized Hailey-Hailey disease with flexural keratotic papules: An interesting presentation and remarkable response with minocycline. *Dermatol Ther.* 2019;32(4):e12945. doi: 10.1111/dth.12945
- Baghad B, Chiheb S. Nail Involvement during Pemphigus. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(6):362-5. doi: 10.1159/000501228
- Narkhede ND, Nikham B, Jamale V, et al. Evaluation of Dermoscopic Patterns of Vesiculobullous Disorders. *Indian J Dermatol.* 2021;66(4):445. doi: 10.4103/ijd.IJD\_294\_20
- Chauhan P, Meena D, Hazarika N. Dermoscopy of Hailey Hailey Disease. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(2):139-40. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_202\_17
- Thompson LD. Hailey-Hailey disease. *Ear Nose Throat J.* 2016;95(9):370. doi: 10.1177/014556131609500901
- Alzahrani N, Grossman-Kranseler J, Swali R, et al. Hailey-Hailey disease treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):680-2. doi: 10.1111/bjd.20475
- Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165-73. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0
- Xiao H, Huang X, Xu H, et al. A novel splice-site mutation in the ATP2C1 gene of a Chinese family with Hailey-Hailey disease. *J Cell Biochem.* 2019;120(3):3630-6. doi: 10.1002/jcb.27640
- Deng H, Xiao H. The role of the ATP2C1 gene in Hailey-Hailey disease. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(20):3687-96. doi: 10.1007/s00018-017-2544-7
- Saggini A, Cota C, Cerroni L. Incidental Acantholysis in Hailey-Hailey Disease (Microscopic Nikolsky Sign): An Underappreciated Histologic Sign. *Am J Dermatopathol.* 2020;42(5):e61-4. doi: 10.1097/DAD.0000000000001534
- Halac S, Garay I, Kurpis M, et al. Enfermedad de Hailey-Hailey: presentación de dos casos. *Rev Argent Dermatol.* 2015;96(2): 92-102. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-300X2015000200007&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2015000200007&lng=es)
- Li X, Zhang D, Ding J, et al. Identification of ATP2C1 mutations in the patients of Hailey-Hailey disease. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):120. doi: 10.1186/s12881-020-01056-4
- Flores-Terry MA, Cortina-de la Calle MP, López-Nieto M, et al. Good Response to Doxycycline in Hailey-Hailey Disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(6):537-9. doi: 10.1016/j.ad.2015.10.015
- Zhang H, Tang K, Wang Y, et al. Botulinum toxin in treating Hailey-Hailey disease: A systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(5):1396-402. doi: 10.1111/jocd.13963