

DOI:10.4464/MC.2013.41.3.5072

# Pénfigo benigno familiar con buena respuesta a metotrexate

*Benign familial chronic pemphigus with and excellent response to methotrexate*

R. Fernández Bussy<sup>1</sup>, G. Biancofiore<sup>1</sup>, R. Buttigliero<sup>1</sup>, M. Macoc<sup>1</sup>, M. Jaquier<sup>1</sup>, M. Gorosito<sup>2</sup>, M<sup>ª</sup>S Dagatti<sup>1</sup>, RA Fernández Bussy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología. <sup>2</sup>Servicio de Dermatopatología. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Argentina.

## Correspondencia:

Ramón Fernández Bussy  
e-mail: fbussy@gmail.com

Recibido: 3/9/2012

Aceptado: 14/1/2013

## Resumen

La enfermedad de Hailey-Hailey o pénfigo familiar benigno es una genodermatosis autosómica dominante ligada al gen ATP2C1 que se caracteriza por afectar áreas de pliegues simulando otras patologías, lo que genera un retraso en su diagnóstico y tratamiento.

Se han propuesto numerosos tratamientos tópicos, físicos y sistémicos. Se presenta un caso clínico de enfermedad de Hailey-Hailey con buena respuesta a metotrexate.

**Palabras clave:** enfermedad de Hailey-Hailey, metotrexate.

(R. Fernández Bussy, G. Biancofiore, R. Buttigliero, M. Macoc, M. Jaquier, M. Gorosito, M<sup>ª</sup>S Dagatti, RA Fernández Bussy. Pénfigo benigno familiar con buena respuesta a metotrexate. *Med Cutan Iber Lat Am* 2013; 41(3):129-132)

## Summary

*Hailey-Hailey disease (familial benign pemphigus) is a genodermatosis, inherited as an autosomal dominant condition. It affects the folds, simulating intertrigo or other different conditions, leading to a delay in diagnosis and treatment. Numerous topical, physical and systemic treatments have been proposed. We present a case of hailey hailey disease with and excellent response to methotrexate.*

**Key words:** Hailey-Hailey disease, methotrexate.

El pénfigo benigno familiar (PBF) o enfermedad de Hailey-Hailey es un trastorno ampollar raro descrito por primera vez por los hermanos Hailey en 1939 y caracterizado por vesículas y erosiones recurrentes que afectan sobre todo las zonas de flexión[1].

El PBF afecta a ambos sexos por igual. El proceso es benigno, pero se acompaña de dolor, prurito y fetidez, lo cual interfiere con las actividades diarias del paciente[2-3].

Presentamos un caso de pénfigo benigno familiar (PBF) con buena respuesta a metotrexate.

## Caso clínico

Mujer de 67 años de edad, oriunda de Rosario que consulta en Abril del 2011 por lesiones cutáneas localizadas en las

axilas, región intermamaria e ingles de más de 20 años de evolución que en los últimos 6 meses se exacerbaron. Entre los antecedentes, el paciente señaló que su hermana presentaba lesiones similares pero solo en cuello e ingle.

En el examen físico se encontraron placas eritemato ampollares, en la superficie de las mismas, se observó la presencia de costras. Estas distribuidas en ambos flancos, región intermamaria e inguinal (Figuras 1 y 2).

La paciente refiere que estas lesiones le aparecen desde hace más de 20 años, pero nunca tan extensas. Realizó múltiples tratamientos tópicos y sistémicos con escasa respuesta terapéutica.

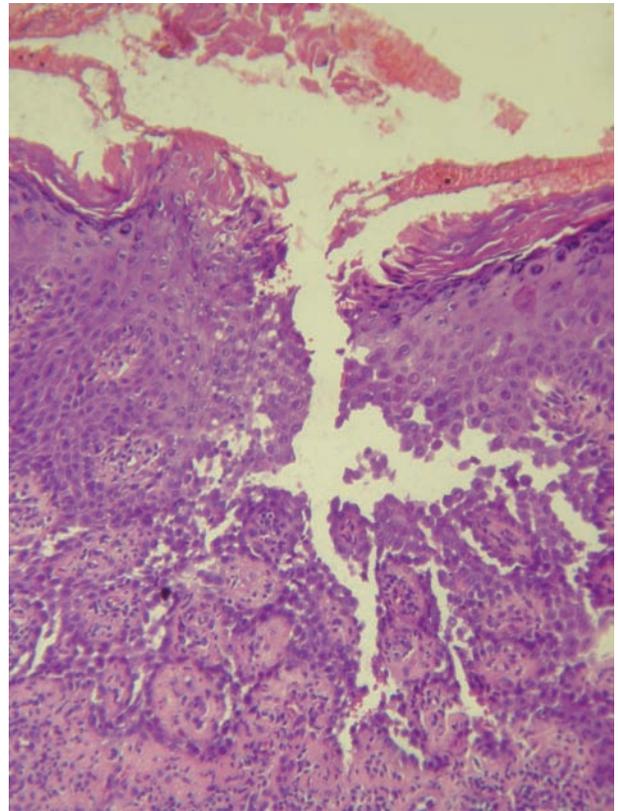
En la histopatología despegamiento suprabasal con células acantolíticas sueltas desprendiéndose parcialmente. Presencia de escasos granos y de células disqueratóticas



**Figura 1.** Lesión sobre area axilar derecha.



**Figura 2.** Lesión sobre zona intermamaria.



**Figura 3.** Despegamiento suprabasal con células acantolíticas sueltas y desprendiéndose parcialmente. Presencia de escasos granos y células disqueratóticas (HE x 40).

(Figura 3). En las analíticas de laboratorio de rutina no se hallaron datos valorables.

Con la presentación clínica del caso y los hallazgos histopatológicos se llega al diagnóstico de pénfigo crónico familiar (enfermedad de Hailey-Hailey).

Se comienza el tratamiento con Metotrexate 15 mg/semanales y ácido fólico 5 mg/semanales observándose una franca mejoría a los dos meses de iniciada la terapéutica. A los 7 meses de iniciado el tratamiento se observa aclaración total de las lesiones por lo que se decide reducir la dosis a 7 mg/semanales mas los 5 mg/semanales de ácido fólico continuando con esa dosis hasta el día de la fecha donde se mantiene libre de enfermedad (Figuras 4 y 5).

## Comentario

La enfermedad de Hailey-Hailey o PFB es una genodermatosis autosómica dominante ligada al gen ATP2C1 localizado en el cromosoma 3q21-24[3-5].

En general la aparición de las lesiones está precipitada por la fricción y la infección por diversas bacterias. Las levaduras y los virus también parecen desempeñar un papel en algunos pacientes[1].

Existen antecedentes familiares en el 70% de los casos, siendo el 30% restante, casos esporádicos. No se observaron predilección por sexo ni razas. La incidencia se estima en 1:50.000[2].

Las áreas afectadas con mayor frecuencia son las axilas, las ingles, las zonas de intertrigo así como los pliegues sub-



**Figura 4.** Lesión en área axilar derecha, postratamiento.

mamarios y el cuello. También pueden aparecer en el tronco y en las fosas antecubital y poplítea[1-3].

En el PFB cada lesión esta constituida por vesículas y ampollas flácidas sobre un fondo eritematoso pero debido a la fricción y la infección secundaria es más común hallar placas erosionadas con un aspecto figurado muy característico [1-3].

El compromiso de las superficies mucosas es raro. Se han descrito lesiones en las mucosas oral, esofágica, vaginal y conjuntival, a veces como única manifestación[1, 2, 3, 6].

Histológicamente el PFB se caracteriza por la formación de hendiduras o ampollas intraepidérmicas secundarias a la acantolisis suprabasal. La acantolisis suele ser extensa y afectar a 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[1-2-3-6].

Los estudios de inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta son siempre negativos a diferencia de las enfermedades ampollares de base inmunológica[2-7].

Desde el punto de vista clínico hay que hacer el diagnóstico diferencial con el intértrigo, impétigo, psoriasis invertida, dermatitis de contacto, la tinea cruris, y el pénfigo vulgar y el pénfigo vegetante[2, 3, 6].



**Figura 5.** Lesión en área intermamaria, postratamiento.

Y 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[3, 4, 6].

El diagnóstico definitivo se realiza con la clínica y la histopatológica.

La mayoría de los pacientes permanece en buen estado general pero se sienten muy molestos y algunos ven afectados su trabajo y las actividades recreativas[1, 2, 6].

No existe tratamiento específico, ni totalmente efectivo de la enfermedad. Tampoco existen medidas profilácticas efectivas, salvo proteger la piel de la fricción, el calor y los demás factores precipitantes[2, 7].

Los agentes antiinfecciosos, administrados por vía tópica o sistémica, reducen la gravedad de las exacerbaciones y continúan siendo la base del tratamiento. Las tetraciclinas, el ácido fusídico y los imidazoles aplicados por vía tópica son útiles. La combinación de una terapia antiinfecciosa con glucocorticoides tópicos demostró en el 86% de los pacientes de la serie de Burge efectos beneficiosos, en especial si el tratamiento se iniciaba justa al comienzo de la enfermedad [8].

Aparte de las terapéuticas tópicas, diferentes a los corticoides, antibióticos y antimicóticos, cabe mencionar a los análogos tópicos de la vitamina D3, como el tacalcitol, calcipotriol y calcitriol que demostraron ser efectivos en casos aislados de pacientes con PFB al igual que la ciclosporina tópica y el tacrolimus[9, 10, 11].

Dentro de los tratamientos sistémicos, se han utilizado múltiples terapéuticas tales como los retinoides, talidomida, PUVA, ciclosporina, etanercept, terapia fotodinámica y metotrexate[2, 9, 12-14].

Todos estos tratamientos demostraron que pueden mejorar o controlar la enfermedad a largo plazo, pero en algunos pacientes no son efectivos. En nuestro caso, al igual que en otros reportes, el metotrexate demostró ser un método eficaz para controlar el PFB, aunque su mecanismo de acción sigue siendo empírico[14, 15].

Otras opciones terapéuticas descritas son los tratamientos quirúrgicos como el autoinjerto de piel, la criocirugía, la vaporización con laser de CO2, el laser Erbio-YAG, toxina botulínica de tipo A[2, 16].

El tratamiento medico adecuado debe ser completado por las medidas higiénico dietéticas descritas anteriormente, de esta manera lograr aumentar la eficacia terapéuticas de la medicación tópica o sistémica elegida.

## Conclusión

En el diagnóstico de PFB destacamos la necesidad de realizar una historia clínica completa y estudio histopatológico para arribar al diagnóstico correcto. Conocer la existencia de esta enfermedad evita el diagnóstico tardío de esta dermatosis y la prescripción de fármacos inadecuados.

Si bien existen múltiples opciones terapéuticas para el PFB, nuestro paciente a pesar de presentar una enfermedad de larga data, presento una muy buena respuesta a metotrexate, logrando controlar su dermatosis.

Es nuestro desafío lograr controlar esta enfermedad, adecuando la terapéutica a cada caso en particular y se destaca que en la búsqueda bibliográfica realizada, este es el tercer caso publicado en la literatura de PFB tratado con metotrexate.

## Bibliografía

1. Robin AC, Graham-Brown. Pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey-Hailey). Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Dermatología en Medicina General, Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2005: 705-8.
2. Franco M, Malieni D, Belatti A, Galimberti RL. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Dermatol Argent* 2011; 17: 268-76.
3. Acar RM, Garibay RA, Sánchez Ferra D. Pénfigo Benigno Familiar (enfermedad de Hailey-Hailey). *Rev Cent Derm Pascua* 2009; 18: 25-30.
4. Rueda X, Amaya A. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Rev Asoc Col Dermatol* 2008; 16: 38-9.
5. Lipoff JB, Mudgil AV, Young S, Chu P, Cohen SR. Acantholytic dermatosis of the crural folds with ATP2C1 mutation is a possible variant of Hailey-Hailey disease. *J Cutan Med Surg* 2009; 13: 151-4.
6. Vélez A, Medina I, Moreno JC. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Piel* 2001; 16: 272-7.
7. Lafuente R, Rodero J, Morales A, Zeballos P, Navarro M, Grasa MP, Carapeto F. Pénfigo crónico familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey). A propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2002; 30: 116-9.
8. Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 275-82.
9. Sánchez MP, Pérez J, Lázaro AC, Grasa MP, Carapeto FJ. Enfermedad de Hailey-Hailey y modalidades terapéuticas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005; 33: 83-90.
10. Bianchi L, Chimenti MS, Giunta A. Treatment of Hailey-Hailey disease with topical calcitriol. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 475-6.
11. Rabeni EJ, Cunningham NM. Effective treatment of Hailey-Hailey disease with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 797-8.
12. Hunt MJ, Salisbury EL, Painter DM, Lee S. Vesiculobullous Hailey-Hailey disease: successful treatment with oral retinoids. *Australas J Dermatol* 1996; 37: 196-8.
13. Fernández Guarino M, Ryan AM, Harto A, Pérez-García B, Arrázola JM, Jaén P. Experience with photodynamic therapy in Hailey-Hailey disease. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 288-90.
14. Vilarinho C, Ventura F, Brito C. Methotrexate for refractory Hailey-Hailey disease. *JEADV* 2010; 24: 75-114.
15. Fairris GM, White JE, Leppard BJ, Goodwin PG. Methotrexate for intractable benign familial chronic pemphigus. *Br J Dermatol* 1986; 115: 640.
16. Chouela E, Retamar R, González ZC, Kien C, Chouela E. Enfermedad de Hailey Hailey. Comunicación de un caso tratado con láser de dióxido de carbono. *Dermatol Argent* 2008; 14: 215-9.