

# Enfermedad de Hailey-Hailey y modalidades terapéuticas

## *Hailey-Hailey disease and therapeutic options*

María Pilar Sánchez, Julio Pérez, Ana Cristina Lázaro, Matilde Pilar Grasa, Francisco José Carapeto

Departamento de Dermatología. HCU Lozano Blesa. Zaragoza. España.

### Correspondencia:

M<sup>a</sup> Pilar Sánchez Salas

Departamento de Dermatología. HCU Lozano Blesa  
Avda. San Juan Bosco 15. 50009 Zaragoza. España

Tel.: (+34) 976 556 400 Ext 2504

e-mail: psanchezsalas@gmail.com

### Resumen

Este artículo ofrece una amplia revisión de los aspectos etiopatogénicos y clínicos del pénfigo benigno familiar, incidiendo especialmente en las diferentes modalidades terapéuticas ensayadas con mayor o menor éxito. Modalidades de tratamiento: tópico (corticoesteroides, antifúngicos, antibióticos, tacalcitol, ciclosporina, tacrolimus); sistémico (corticoesteroides, vitamina E, vitamina D, talidomida, dapsona, retinoides, ciclosporina, metotrexato); quirúrgico: (dermabrasión, láser, PUVA, radioterapia superficial, terapia fotodinámica); excisión-injerto y toxina botulínica.

(Sánchez MP, Pérez J, Lázaro AC, Grasa MP, Carapeto FJ. Enfermedad de Hailey-Hailey y modalidades terapéuticas. Med Cutan Iber Lat Am 2005(2):83-90)

**Palabras clave:** Enfermedad de Hailey-Hailey, tratamiento.

### Summary

*This article provides a revision the pathophysiology and clinical aspects of familial chronic benign pemphigus, especially concerning to the different Therapeutic modalities: topical treatment (steroids, antifungal agents, antibiotics, tacalcitol, cyclosporine A, tacrolimus); systemic treatment (steroids, vitamin E, vitamin D, thalidomide, dapsona, retinoids, cyclosporine A, methotrexate); physical procedures (dermabrasion, lasers, PUVA, x-ray therapy, photodynamic therapy); surgical excision and botulinum toxin.*

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

El pénfigo benigno familiar 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.

Clínicamente, se caracteriza por brotes recurrentes de placas eritematosas, erosivo-costrosas, con fisuración y maceración superficiales, que se extienden periféricamente con un borde de avance circinado que contiene vesículas, pústulas y escamocostras, de localización predominantemente intertriginosa.

La enfermedad de Hailey-Hailey se presenta generalmente en los últimos años de la adolescencia, más frecuentemente en la tercera o cuarta década de la vida, y ambos sexos se afectan con igual frecuencia. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen historia familiar de la enfermedad.

Los diagnósticos diferidos son comunes, especialmente si las lesiones responden a corticoesteroides tópicos, antibióticos o antifúngicos. Aunque la enfermedad interfiere con la calidad de vida del paciente, no amenaza su supervivencia.

### Etiopatogenia

La enfermedad de Hailey-Hailey se debe a una alteración generalizada en la adhesión de los queratinocitos, por destrucción del complejo desmosoma-tonofilamento-queratina. Se identificó el defecto genético causal en el cromosoma 3q21-q24, provocando una disfunción de la bomba de calcio intracelular que controla la concentración de este ión entre el citoplasma y el aparato de Golgi[1].

Sakuntabnai et al (1999) demostraron que la enfermedad de Darier está causada por mutaciones en el gen ATP2A2, situado en el cromosoma 12, que codifica para una proteína ATPasa dependiente de calcio del retículo endoplásmico [2]; este hallazgo fue seguido por la identificación del gen ATP2C1 y diferentes mutaciones como causantes del pénfigo familiar benigno (Hu et al, 2000; Sudbrak et al, 2000, Li et al, 2003)[3,4,5]; se confirmaba así que se trata de un defecto distinto del asociado con la enfermedad de Darier (12 q23-q24.1). Aunque existe un considerable solapamiento clínico e histológico entre ambas enfermedades, e incluso se han descrito casos de ambas enfermedades en un mismo paciente[6], la acantólisis es más extensa en la enfermedad de Hailey-Hailey y puede ser inducida por factores externos sobre la piel clínicamente no afectada, mientras que la disqueratosis con formación de cuerpos redondos es una característica predominante en la enfermedad de Darier.

El defecto genético subyacente en la enfermedad ve desencadenada su expresión por estímulos externos tales como la fricción, la luz solar o el calor [7]. Otros factores que propician las reagudizaciones son los agentes infecciosos, es frecuente que el estudio microbiológico de las lesiones cutáneas muestre crecimiento bacteriano, fúngico, o incluso por virus herpes simple[8,9]; es controvertido si este hallazgo puede considerarse primario, o infección secundaria sobre dichas lesiones, ya maceradas y fisuradas, potenciando la acantólisis. Se han implicado en la iniciación o exarcebación de las lesiones la coexistencia de otras enfermedades cutáneas, como psoriasis, eczema de contacto o dermatitis seborreica[10].

## Manifestaciones clínicas

Aunque el defecto estructural subyacente puede estar presente en la totalidad de la piel, la enfermedad se manifiesta de forma predominante en los pliegues, tales como las caras laterales del cuello (Figura 1 y 2), las axilas, y las regiones inguinales y perianal (Fig. 3)[11]. Algunas localizaciones menos frecuentes son: tronco (Figura 4.), cuero cabelludo, en forma de



**Figura 1.** Placas eritematocostrosas, exudativas, descamativas y fisuradas, de bordes irregulares en cara lateral del cuello.



**Figura 2** Lesión en cara antero-lateral del cuello.

lesiones descamativas que simulan dermatitis seborreica; en las uñas, como una leuconiquia longitudinal[12], e incluso se han descrito casos de eritrodermia por enfermedad de Hailey-Hailey[13]. Puede existir afectación de mucosas (vaginal, oral, surco balanoprepucial, labios mayores, esófago y conjuntival), aunque es rara.

Los fenómenos de Nikolski I y II a menudo son positivos en las áreas afectas.

El aspecto clínico y la localización pueden orientar hacia otras dermatosis como candidiasis, psoriasis invertida, tiña, infección por virus herpes simple, intertrigo o dermatitis de contacto.

El diagnóstico definitivo sólo se obtiene por biopsia, y a este respecto la enfermedad de Hailey-Hailey debe diferenciarse histológicamente del pénfigo vulgar, de la enfermedad de Darier y de la dermatosis acantolítica transitoria (enfermedad de Grover), ya que en estos tres procesos también existe acantolisis suprabasal con proliferación ascendente de vellosidades en las ampollas[14].

Destacamos la necesidad de realizar una correcta anamnesis para detectar los casos familiares y el curso recurrente de las lesiones, así como lo concluyente del estudio histopatológico.



**Figura 3** Pénfigo crónico benigno familiar. La enfermedad afecta preferentemente las áreas intertriginosas.

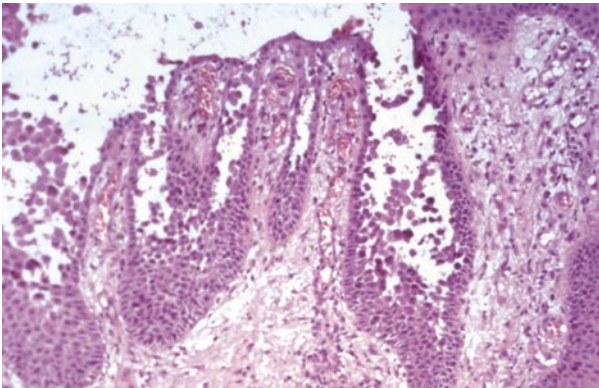


**Figura 4.** Lesión sobre zona escapular derecha, una localización menos frecuente en la enfermedad de Hailey-Hailey.

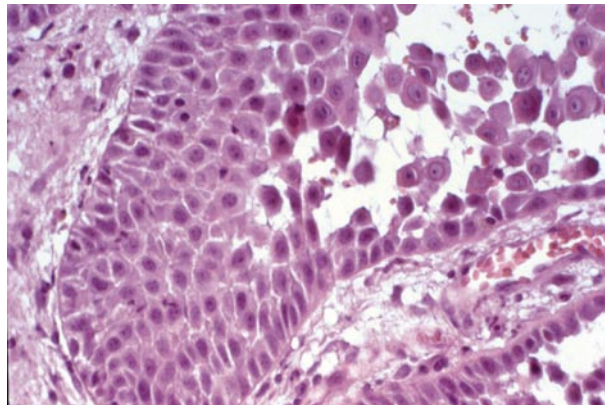
## Histopatología

La biopsia cutánea muestra extensa acantólisis con formación de ampollas intraepidérmicas de localización suprabasal (Figura 5). A pesar de la afectación masiva de los puentes intercelulares, los queratinocitos mantienen una cohesión parcial muy típica, que otorga a la epidermis aspecto de “pared de ladrillos derruida” (Figura 6). Es frecuente observar las papilas dérmicas elongadas y tapizadas por una o varias hileras de queratinocitos (*vellosidades*), protruyendo hacia el interior de las ampollas. Las ampollas contienen células acantolíticas aisladas o en grupos, ocasionalmente puede existir cierto grado de transformación disqueratósica de las células acantolíticas. La dermis superficial muestra infiltrado inflamatorio crónico de predominio perivascular. El epitelio de las estructuras anexiales permanece indemne[15].

Las pruebas de inmunofluorescencia, tanto directa como indirecta, son siempre negativas.



**Figura 5.** Ampolla suprabasal en la que se observa acantólisis masiva y formación de hendiduras suprabasales, en cuyo interior penetran las papilas dérmicas.



**Figura 6.** Detalle de una imagen histopatológica en la que se observa acantólisis parcial “en pared de ladrillos derruida”.

## Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico de la enfermedad ni profilaxis efectiva de las recidivas, salvo proteger la piel de la fricción, el calor y los demás factores precipitantes. La mayoría de pacientes responden al tratamiento tópico con corticosteroides[16], antibióticos y antifúngicos para combatir la frecuente sobreinfección asociada, con mayor o menor control a largo plazo; sin embargo, otras modalidades terapéuticas se han utilizado en casos de enfermedad extensa, recidivante y rebelde a la terapéutica inicial (fármacos vía tópica y oral, procedimientos quirúrgicos y físicos..), que serán comentados a continuación (Tabla 1).

**Tabla 1.** Modalidades de tratamiento

<b>Tópico</b>	<b>Quirúrgico</b>
-Corticosteroides	-Dermabrasión
-Antifúngicos	-Láser CO <sub>2</sub> (continuo, pulsado, superpulsado)
-Antibióticos	-Láser erbio: YAG
-Talcitol	-Excisión-injerto
-Ciclosporina	
-Tacrolimus	
<b>Sistémico</b>	<b>Terapéutica física</b>
-Corticosteroides	-PUVA
-Vitamina E	-Radioterapia superficial
-Vitamina D	-Terapia fotodinámica
-Talidomida	
-Dapsona	
-Retinoides	
-Ciclosporina	
-Metotrexato	<b>Toxina botulínica</b>

## Tratamiento tópico

En este apartado enumeraremos diferentes posibilidades de tratamiento tópico que se han probado en la enfermedad de Hailey-Hailey, además de los corticosteroides, antibióticos y antifúngicos.

Aoki et al[17] describieron el caso de un paciente, resistente al tratamiento con esteroides tópicos y métodos quirúrgicos, que presentó remisión de sus lesiones clínicas a partir de las 4 semanas de la aplicación dos veces al día de un ungüento que contenía 1 alfa, 24-dihidroxitamina D3, un análogo de la vitamina D3 activa, (talcitol 2 mg/g), sin observar efectos secundarios ni absorción sistémica.

La ciclosporina es el primer macrólido inmunomodulador que se ha desarrollado. Al igual que el tacrolimus, actúa inhibiendo la transcripción de citocinas a través de la inhibición de la calcineurina. La ciclosporina tópica al 0.1%, en una sola aplicación diaria, se ha usado con éxito en dos pacien-

tes[18], con niveles sanguíneos indetectables, debido a que su peso molecular elevado y su gran lipofiliidad dan como resultado una absorción sistémica prácticamente nula.

El tacrolimus o FK506 es un macrolactámico que se aisló por primera vez en 1984 en Japón a partir de los productos de la fermentación del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Sus propiedades inmunosupresoras se descubrieron por primera vez en 1987, siendo utilizado inicialmente por vía sistémica en la prevención y tratamiento del rechazo en pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos. El mecanismo de acción del tacrolimus es similar al de la ciclosporina; ambos fármacos se unen a inmunofilinas citoplasmáticas formando un complejo que bloquea la calmodulina. Esto impide la activación de la calcineurina, enzima necesaria para la activación, mediante defosforilación, del factor nuclear de los linfocitos activados (NF-AF). Sin este factor no puede iniciarse la transcripción del gen de la interleucina-2 (IL-2), y se bloquea por tanto la activación y proliferación de las células T, así como la producción de citocinas.

Rabeni y Cunningham[19] han descrito el tratamiento de un paciente afectado de enfermedad de Hailey-Hailey rebelde mediante tacrolimus tópico al 0.1% en ungüento, dos aplicaciones diarias, con buenos resultados en la reducción de la extensión de las lesiones y de los síntomas asociados a las 6 semanas, y sin efectos secundarios. Posteriormente se redujo a una aplicación tópica, con control casi total al año de su uso. El paciente presentó exacerbaciones leves que se controlaron eficazmente con dos aplicaciones diarias del ungüento. Los efectos adversos más frecuentes son una sensación de picor o escozor en la zona de aplicación; estas molestias locales son transitorias, y van disminuyendo a medida que las lesiones van mejorando.

El tacrolimus y la ciclosporina tienen similares efectos inmunomoduladores, pero 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 ciclosporina y tacrolimus sugiere que la inmunidad celular juega un papel en la patogenia de la enfermedad de Hailey-Hailey. El mecanismo de acción quizá 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 un reclutamiento de linfocitos T.

## Tratamiento sistémico

Se han descrito variedad de opciones terapéuticas para casos recalcitrantes a pesar del tratamiento tópico, incluyendo vitamina E[20], metotrexato[21], talidomida[22], o PUVA[23]; todos ellos pueden mejorar e incluso controlar la enfermedad durante largo tiempo, pero 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 y múltiple[24].

La efectividad de la administración oral de la vitamina D3 en la enfermedad de Hailey-Hailey está constatada, pero se ve limitada por los efectos secundarios metabólicos.

La eficacia de la dapsona en otras dermatosis bulosas ha dado resultados en la enfermedad de HH, mostrándose efectiva a dosis de 100-200 mg/día, con dosis de mantenimiento de 50 mg/día[25].

La isotretinoína y el etretinato se han usado a dosis de 1 mgr/kg/día con respuesta variable[26], ya que en algunos casos el etretinato puede empeorar la enfermedad[27].

La ciclosporina oral es eficaz en el pénfigo de Hailey-Hailey a dosis crecientes de 2.8 a 5 mg/kg/día, si bien sus efectos secundarios, como hipertensión y nefrotoxicidad, obligan a disminuir las dosis, y la hacen una opción inviable para tratamiento a largo plazo. Berth- Jones documentan una respuesta positiva a ciclosporina oral durante 24 meses a dosis de 2.8 a 3.4 mg/kg/día, pero el paciente mostró un empeoramiento gradual tras dejar el tratamiento[28], similar a lo ocurrido en un paciente tratado por Ormerod et al. con dosis de inicial de 5 mg/kg/día y con respuesta mantenida durante 18 meses a dosis de 3 mg/kg/día[29].

## Tratamiento quirúrgico

Los tratamientos quirúrgicos como excisión seguida de autoinjerto de piel, dermabrasión o laserabrasión han sido efectivos en muchos casos, pero no están exentos de riesgos y complicaciones, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con procedimientos menos agresivos.

La dermabrasión consiste en realizar una erosión de las capas superficiales de la piel mediante dispositivos abrasivos (fresas) de alta velocidad, con el fin de corregir cicatrices y eliminar lesiones como angiofibromas, queratosis seborreicas, queratosis actínicas, nevus o tatuajes.

Belhaouari et al. fueron los primeros en tratar a un paciente afecto de enfermedad de Hailey-Hailey mediante dermabrasión, sin especificar localización ni el número concreto de meses libre de recurrencia[30]. Hamm et al. trataron mediante dermabrasión a 10 pacientes, con un total de 46 regiones afectadas, a través de un plano de abrasión situado en dermis papilar-media, logrando una completa reepitelización de las lesiones después de 7-10 días, y con excelentes resultados cosméticos y funcionales tras un periodo de seguimiento de 3 a 79 meses (42 meses de media), con excepción de recurrencias en 8 localizaciones, que remitieron tras nueva dermabrasión[31]. La única secuela visible del tratamiento, y relativamente frecuente, fue ligera hipopigmentación residual, y como complicación, la aparición de cicatrices hipertróficas en 2 pacientes, parece ser que las áreas más susceptibles de presentarla serían las caras laterales del cuello y fosas antecubitales. Es aconsejable la profilaxis de infecciones víricas postoperatorias que pueden infectar a través de la piel desnuda.

La revisión de la literatura nos muestra casos tratados mediante dermabrasión en localización escrotal, perianal o genitocrural [32,33], con remisiones a largo plazo.

Barthe et al.[34] comunicaron el caso de un paciente con enfermedad de Hailey-Hailey extensa sometido a tratamiento quirúrgico con dermabrasión, que presentó reepitelización sin secuelas, un año más tarde el aspecto de la piel era normal, y el estudio con microscopía electrónica no mostró signos de acantolisis, sin embargo, la distribución de los tonofilamentos era irregular, mostrando condensación de tonofilamentos en algunos queratinocitos. Como hipótesis se propuso que, dado que la enfermedad de Hailey-Hailey no afecta habitualmente al folículo piloso y la dermabrasión suprime la epidermis, la cicatrización tendría lugar a partir de los folículos pilosos y de los canales de las glándulas sudoríparas, con un fenotipo diferente al de los queratinocitos interfoliculares, y así estas células no mostrarían los signos morfológicos del Hailey-Hailey. La presencia de modificaciones ultraestructurales a nivel de los tonofilamentos después de la dermabrasión quedó sin expresión funcional clínica, si bien puede ser signo de la presencia de enfermedad a nivel subclínico, y permanece la posibilidad de que un factor agravante pueda inducir de nuevo la aparición de lesiones en el futuro.

En casos extremos, aquellos que no responden a ningún tratamiento y son incapacitantes para el paciente, se puede recurrir como última posibilidad a la excisión de las áreas afectadas seguido de posterior injerto[35,36], pero esta técnica asocia considerable morbilidad, sobre todo en áreas extensas de localización perianal y genitocrural: infección y maceración con posible pérdida del injerto, sangrado, enfermedad tromboembólica secundaria a la inmovilización prolongada, retracciones cutáneas con limitación de la movilidad y resultados cosméticos pobres. Además, existen limitaciones a esta técnica en zonas donde resulta difícil la movilización de la piel, tales como escroto, ano, o las raras localizaciones mucosas; es en estas zonas donde la dermabrasión, y muy especialmente la laserabrasión, presentan ventajas incuestionables frente a la excisión quirúrgica.

La vaporización, laserexfoliación o fotoexfoliación térmica con láser de CO<sub>2</sub> es un procedimiento terapéutico cada vez más utilizado en dermatología para eliminar alteraciones superficiales de la piel. Entre sus indicaciones precisas en el campo de la dermatología se encuentran el tratamiento de rinofimas, queilitis actínicas, enfermedad de Bowen, tricoepiteliomas, neurofibromas, siringomas, xantelasmas palpebrales, angiofibromas faciales

de la esclerosis tuberosa, linfangiomas circunscritos, angioqueratomas, nevus epidérmicos, nevus congénitos y enfermedad de Hailey-Hailey. También podría aplicarse en casos de tatuajes, verrugas de cualquier localización, queloides y cicatrices hipertróficas, queratosis actínicas, carcinomas basocelulares y espinocelulares y radiodermitis.

El láser de CO<sub>2</sub> es un instrumento quirúrgico basado en una emisión de energía a una longitud de onda de 10600 nm, que es absorbida específicamente por el agua de la piel, originando su calentamiento y destrucción. Desde el punto de vista práctico, la interacción del haz del láser con los tejidos produce tres tipos de efectos: en primer lugar, el efecto ablativo por interacción directa, como ya se ha expuesto; en segundo lugar, y por debajo de éste, aparece el daño irreversible que corresponde a la necrosis por el calor y, por último, y más en profundidad, el daño térmico reversible que da origen a la contracción del colágeno y síntesis de nuevas fibras; se piensa que esta fibrosis resultante de la ablación de epidermis y dermis papilar podría ser un elemento muy importante para la mejoría.

Sus características más relevantes son la gran rapidez de acción, que permite tratar áreas extensas, la selectividad y precisión de sus efectos, así como su gran especificidad sobre el daño tisular, que ocasiona una destrucción muy localizada y permite el tratamiento de múltiples lesiones. Su aplicación no interfiere con los marcapasos, ni hay riesgos con anticoagulantes o hipotensores, por lo que es ideal para el tratamiento de enfermos cardíacos o ancianos. Se puede utilizar de diversas formas: en emisión continua o interrumpida a intervalos de tiempo perfectamente definidos en impactos únicos o repetitivos (láser pulsado o superpulsado); estos últimos limitan la profundidad y extensión del daño térmico respecto al láser continuo[37]. Su poca penetración en los tejidos puede compensarse utilizando altas potencias o por impactos repetidos sobre el mismo lugar, con lo cual puede ir penetrando progresivamente en los tejidos, ya sea formando cuñas de vaporización celular o por exfoliaciones paralelas con el haz láser.

Las complicaciones del tratamiento incluyen el eritema, edema, sensación de quemazón, reactivación del herpes simple, hipo o hiperpigmentación post-tratamiento o las cicatrices hipertróficas.

El tratamiento con el láser CO<sub>2</sub> para la enfermedad de Hailey-Hailey se ha seguido de remisiones duraderas de la enfermedad. Touma et al. describen el caso de una paciente de 38 años en la que el tratamiento de las áreas afectadas con láser pulsado CO<sub>2</sub> eliminó las lesiones en 1-2 semanas, con dos pasadas en cada región; las áreas tratadas profilácticamente mostraron recurrencias mínimas y asintomáticas en menos del 5% de su extensión tras un periodo de seguimiento de 18 meses[38].

Las ventajas del tratamiento del pénfigo benigno familiar con vaporización sobre la dermabrasión son la precisión y reproductibilidad de la ablación con un campo no sangrante, si bien todavía son necesarios estudios a largo plazo para confirmar estos resultados y la duración de las remisiones. Además, existen limitaciones a otras técnicas quirúrgicas en zonas donde resulta difícil la movilización de la piel, tales como escroto, ano, o las raras localizaciones mucosas, es en estas zonas donde el láser de CO<sub>2</sub> presenta ventajas incuestionables frente a la dermabrasión y especialmente sobre la escisión quirúrgica.

La introducción del láser erbio:YAG ofrece una nueva opción para la ablación controlada de áreas extensas de tejido. El láser erbio:YAG añade a las ventajas del láser de CO<sub>2</sub> una minimización del daño térmico por vaporización, ya que disminuye la difusión de energía a los tejidos al trabajar a una longitud de onda (2940 nm), que es absorbida fuertemente por el agua, con lo que el periodo de cicatrización y recuperación del paciente es mucho más rápida para áreas mayores de superficie tratada. En concreto, profundiza del orden de 10 veces menos que el dióxido de carbono, siendo su absorción por el agua 10 veces mayor, por tanto, produce una ablación más superficial (del orden de 5-15 micras) y un área mucho menor de daño térmico (no más allá de 50 micras). Beier y Kaufmann[39] afirman que tras el tratamiento de 4 pacientes con láser de erbio:YAG (2 con enfermedad de Hailey-Hailey y 2 con enfermedad de Darier), 3 de ellos presentaron remisión completa (2 con enfermedad de Darier y uno con enfermedad de Hailey), y el otro paciente con enfermedad de Hailey tuvo una significativa mejoría, tras un periodo de seguimiento de 8 a 20 meses. En concreto, para la enfermedad de Darier, el láser de erbio:YAG permite la eliminación selectiva y profunda de tejidos en las lesiones foliiculares. Los últimos estudios demuestran que con el láser erbio:YAG se produce una atenuación del grado de edema y eritema, una reepitelización más rápida y, a nivel histológico, mayor concentración de la dermis y densidad de colágeno dérmico respecto al sistema de CO<sub>2</sub>.

El mecanismo que explica la eficacia del tratamiento quirúrgico en general, como se apuntaba anteriormente, puede ser la destrucción de las células alteradas y reepitelización a partir de los anejos sanos, ya que los queratinocitos de los anejos cutáneos profundos no presentan las alteraciones moleculares del resto de la epidermis.

## Terapéutica física

La radioterapia superficial se ha presentado como opción terapéutica alternativa en enfermedad resistente, si bien los escasos hallazgos en la literatura, así como la experiencia en dos casos publicada por Roos y Reid[40], los cuales parecieron responder inicialmente, pero la mejoría no se demostró a largo plazo, hacen que la contribución de esta técnica sea difícil de determinar.

La terapia fotodinámica es una técnica basada en la administración de un medicamento activable por la luz (fotosensibilizante), el cual al ser iluminado por una luz de adecuada longitud de onda ocasiona la destrucción del tejido en el cual se ha acumulado. Ambos componentes son inocuos por sí mismos a las dosis empleadas en terapia fotodinámica, pero se hacen tóxicos una vez que el fotosensibilizante es activado por la luz en el tejido diana. La terapia fotodinámica representa una modalidad potencialmente efectiva para el tratamiento de tumores cutáneos superficiales, especialmente queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, epitelomas basocelulares superficiales y enfermedades inflamatorias crónicas como psoriasis.

En una primera etapa, el agente fotosensibilizante se administra, tópicamente, vía oral o intravenosa, y difunde hacia los tejidos diana. La segunda etapa comprende la activación del fotosensibilizante en presencia de oxígeno con una luz de determinada longitud de onda directamente sobre el tejido diana. El daño celular parece estar mediado por las especies reactivas de oxígeno generadas por el fotosensibilizante al incidir sobre él la irradiación, o bien por reacción directa del fotosensibilizante excitado con moléculas celulares. La radiación electromagnética usada para la terapia fotodinámica se basa en el espectro visible, generalmente el rango de longitud de onda oscila entre 600 y 900 nm. Debido a que el fotosensibilizante es absorbido preferentemente por el tejido hiperproliferativo, y la luz incide sobre el tejido lesional, la terapia fotodinámica minimiza el daño sobre tejidos sanos adyacentes, centrándolo sobre el tejido afectado. La localización intracelular de los fotosensibilizadores en la terapia fotodinámica interfiere con la función de estructuras intracelulares como mitocondrias, lisosomas o retículo endoplásmico, pero su potencial carcinogénico es bajo, ya que la mayoría de los fotosensibilizadores no se acumulan en el núcleo celular.

Durante la irradiación, el paciente puede aquejar prurito, quemazón o incluso dolor en la zona por estimulación nerviosa, que puede controlarse con un anestésico local; el eritema y edema local suelen persistir aproximadamente un día tras la exposición. El efecto adverso más importante observado con la administración de fotosensibilizadores sistémicos es la fotosensibilidad cutánea generalizada, su severidad depende del tipo de producto y la dosis; este efecto se elude con el uso de fotosensibilizadores tópicos.

Se ha descrito el uso de la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico (ALA) en la enfermedad de Hailey-Hailey (Ruiz-Rodríguez et al, 2002); consiste en aplicación de ácido 5-aminolevulínico formulado al 20% en una emulsión aceite-en-agua sobre el área afecta. La zona a tratar se ocluyó con plástico durante unas 4 horas para favorecer la penetración y, previamente anestesiada con lidocaína, se expuso a una luz policromática, de onda continua, de 590 a 700 nm con una irradiación de 120 mW/cm<sup>2</sup> durante 30 minutos. Ninguno de los dos pacientes tratados presentó efectos adversos serios, con resultados clínicos y cosméticos excelentes y con remisión a largo plazo, tras un periodo de seguimiento de 19 y 25 meses[41].

El mecanismo por el que la terapia fotodinámica con ALA puede beneficiar a estos pacientes no está aclarado, si bien estos resultados ofrecen esperanzas terapéuticas en la enfermedad de Hailey-Hailey rebelde. Se plantea la necesidad de futuros ensayos clínicos para determinar el papel de la terapia fotodinámica como modalidad de tratamiento en este desorden.

## Toxina botulínica

Lapiere et al. (2000) 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 tras tratamiento con las dosis recomendadas para hiperhidrosis axilar[42]. Kang et al.[43] 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 con 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 posganglionares simpáticas de las glándulas sudoríparas reduzca la sudoración, siendo éste un factor agravante e incluso desencadenante de la enfermedad de Hailey-Hailey.

## Bibliografía

- Ikeda S, Welsh EA, Peluso AM, Leyden W, Duvic M, Woodley DT, et al. Localization of the gene whose mutations underlie Hailey-Hailey disease to chromosome 3q. *Hum Mol Genet* 1994;3:1147-50.
- Sakuntabhai A, Ruiz-Pérez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Smith M, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca<sup>2+</sup> pump, cause Darier disease. *Nature Genet* 1999;21:271-7.
- Hu Z, Bonifas JM, Beech J, Bench G, Shigihara T, Ogawa H, et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nature Genet* 2000;24:61-5.
- Sudbrak R, Brown J, Dobson-Stone C, Carter S, Ramser S, White J, et al. Hailey-Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca<sup>2+</sup> pump. *Hum Mol Genet* 2000;9:1131-40.
- Li H, Sun XK, Zhu XJ. Four novel mutations in ATP2C1 found in Chinese patients with Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 2003;149:471-4.
- Ganor S, Sagher F. Keratosis follicularis (Darier) and familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey) in the same patient. *Br J Dermatol* 1965;77:24-29.
- Cram DL, Muller SA, Winkelmann RK. Ultraviolet induced acantholysis in familial benign chronic pemphigus. *Arch Dermatol* 1967;96:636-41.
- Loewenthal LJA. Familial benign chronic pemphigus. The role of pyogenic bacteria. *Arch Dermatol* 1959;80:318-26.
- Schluepen EM, Wollenberg A, Haenel S, Stumpfenhausen G, Volkenandt M, et al. Detection of herpes simplex virus in exacerbated pemphigus vulgaris by polymerase chain reaction. *Dermatology* 1996;192:312-6.
- Izumi AK, Shmunis E, Wood MG. Familial benign chronic pemphigus. The role of trauma including contact sensitivity. *Arch Dermatol* 1971;104:177-81.
- Burge S. Hailey-Hailey disease: the clinical features response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992;126:275-82.
- García I, De la Torre C, Losada A, Ocampo C, Cruces MJ. Enfermedad de Hailey-Hailey con afectación extensa de la piel, cuero cabelludo y uñas. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:489-91.
- Marsch WC, Stüttgen G. Generalized Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 1978;99:553-60.
- Mejía P, Palou J. Acantosis. *Piel* 2000;15:137-41.
- Weedon D. Skin pathology. China: Churchill Livingstone, 2002 ;298-9.
- Shigaku I, Yasushi S, Hideoki O. Successful management of Hailey-Hailey disease with potent topical steroid ointment. *J Dermatol Sci* 1993;5:205-11.
- Aoki T, Hashimoto H, Koseki S, Hozumi Y, Kondo S. 1alpha,24-dihydroxyvitamin D3 (tacalcitol) is effective against Hailey-Hailey disease both in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1998;139:897-901.
- Jitsukawa K, Ring J, Weyer U, Kimming W, Radloff H. Topical cyclosporine in chronic benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Am Acad Dermatol* 1992;27:625-6.
- Rabeni E, Cunningham N. Effective treatment of Hailey-Hailey disease with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:797-8.
- Ayres S Jr. Hailey-Hailey disease: response to vitamin E therapy. *Arch Dermatol* 1983;119:450.
- Fairris GM, White JE, Leppard BJ, Goodwin PG. Methotrexate for intractable benign familial chronic pemphigus. *Br J Dermatol* 1986;115:640.
- Schnizler L. Effet bénéfique de la thalidomide dans un cas de pemphigus de Hailey-Hailey: essai sur un an. *Ann Dermatol Venerol* 1984;11:285-6.
- Hums R. PUVA-therapie bei Pemphigus chronicus benignus familiaris Hailey-Hailey. *Dermatol Monatsschr* 1984;170:715-8.
- Galimberti RL, Kowalczyk AM, Bianchi O, Bonino MV, Garcia-García A. Chronic benign familial pemphigus. *Int J Dermatol* 1988;27:495-500.
- Sire DJ, Johnson BL. Benign familial chronic pemphigus treated with dapsone. *Arch Dermatol* 1971;103:262-5.
- Konstantinovic SV. Clinical aspects and side effects of therapy by oral administration of retinoids in various skin diseases. In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Grupper CH, Polano MK, Schuppli R, eds. *Retinoids: Advances in Basic Research and Therapy*. Berlin: Springer-Verlag, 1981;479-81.
- Happle R, Van-de-Kerhof PC, Traupe H. Retinoids in disorders of keratinization: their use in adults. *Dermatologica* 1987;175(Suppl.1):S107-24.
- Berth-Jones J, Smith SG, Graham-Brown RAC. Benign familial chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) responds to cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:70-2.
- Ormerod AD, Duncan J, Stankler L. Benign familial pemphigus responsive to cyclosporin, a possible role for cellular immunity in pathogenesis. *Br J Dermatol* 1991;124:299-305.
- Belhaouari L, Chavion JP, Cantala P, Bonafé JL, Costagliola M. Indications peu communes de dermabrasion. *Ann Dermatol Venerol* 1983;110:298.
- Hamm H, Metz D, Bröcker EB. Hailey-Hailey disease. Eradication by dermabrasion. *Arch Dermatol* 1994;130:1143-9.
- Kirtschig G, Gieler U, Happle R. Treatment of Hailey-Hailey disease by dermabrasion. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:784-6.
- Zachariae H. Dermabrasion of Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:136.
- Barthe L, Fernández AP, Rechert B, Hermans-Le T, Pierard GE, De la Brassinne M, et al. Enfermedad de Hailey-Hailey tratada con dermabrasión. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:403-6.
- Guerin-Surville H, Guerin Surville L, Lelouarn C, Binet O. Traitement chirurgical de la maladie de Hailey-Hailey par greffes chirurgicales. *Ann Dermatol Vénérolog* 1984;111:699-700.
- Menz P, Jackson IT, Connolly S. Surgical control of Hailey-Hailey disease. *Br J Plast Surg* 1987;40:557-61.
- Sánchez E. Interacción del láser de CO<sub>2</sub> con la piel humana. Comparación del láser continuo y el superpulsado. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:257-64.
- Touma DJ, Krauss M, Feingold DS, Kaminer MS. Benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease). Treatment with the pulsed carbon dioxide laser. *Dermatol Surg* 1998;24:1411-4.
- Beier C, Kaufmann R. Efficacy of Erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 1999;135:423-7.
- Roos DE, Reid CM. Benign familial pemphigus: Little benefit from superficial radiotherapy. *Australas J Dermatol* 2002;43:305-8.
- Ruiz-Rodríguez 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;47:740-2.
- Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surgery* 2000;26:371-4.
- Kang N-G, Yoon T-J, Kim T-H. Botulinum toxin type A as an effective adjuvant therapy for Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg* 2002;28:543.