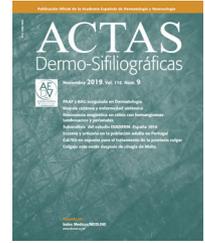




ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLOGÍA

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

### [Artículo traducido] Enfermedad de Hailey-Hailey recalcitrante con respuesta satisfactoria a apremilast



#### Recalcitrant Hailey–Hailey Disease With Satisfactory Response to Apremilast

Sr. Director:

En 1939, Hailey y Hailey describieron una entidad cutánea no descrita previamente en cuatro pacientes vinculados, con lesiones que aparecieron normalmente en los pliegues y que empeoraron en verano, a las que denominaron “pénfigo crónico familiar benigno”<sup>1</sup>.

Conocido actualmente como “pénfigo familiar benigno (PFB)” o “enfermedad de Hailey–Hailey (EHH)”, se trata de una enfermedad rara, con patrón autosómico dominante, penetrancia completa, y expresividad variable, debido a la mutación del gen ATP2CA1, que codifica una bomba Ca<sup>2+</sup> dependiente del magnesio, secuestrando Ca<sup>2+</sup> dentro del aparato de Golgi<sup>2,3</sup>.

Se trata de una enfermedad que genera una elevada comorbilidad en los pacientes, y para la que no existe aún algoritmo terapéutico estandarizado. Presentamos un caso clínico de esta entidad, refractaria a múltiples tratamientos, y con destacada respuesta clínica al inhibidor de fosfodiesterasa-4 (PDE-4) apremilast.

Una mujer de 54 años acudió al departamento de Dermatología para evaluación de lesiones cutáneas. Reportó la presencia de las mismas desde la infancia (8–10 años) y su localización en zonas intertriginosas. No reportó antecedentes familiares, ni tenía hijos. Se trataba de placas eritematosas, con bordes bien definidos, algunas erosiones superficiales, que normalmente maceraban cada verano, con exudado de olor fétido e infección secundaria (fig. 1A, B). A lo largo de su vida, había sido tratada con antibióticos tópicos y sistémicos, corticosteroides tópicos y medidas antisépticas, sin respuestas satisfactorias.

En una exploración inicial se tomaron muestras de escamas cutáneas de uno de los pliegues axilares, para descartar una infección fúngica (que resultaron negativas), analíticas (que resultaron normales) y biopsia para estudio microbiológico (que resultó negativa) y examen anatomopatológico. En el estudio histopatológico, se evidenciaron grietas intraepidérmicas por acantolisis suprabasal amplia, con “imagen de una pared de ladrillo en ruinas” característica, debido a la falta de cohesión de los queratinocitos. De igual modo, se observó papilomatosis importante con presencia de células basales que conformaron vellosidades, y se proyectaron a la luz de la ampolla. Se observó un infiltrado linfocítico perivasculoso discreto en la dermis superficial. Los estudios de inmunofluorescencia resultaron negativos.

Sospechándose PFB, se comenzó tratamiento inicial con corticosteroides tópicos (metilprednisolona) y antibióticos (gentamicina) cada 12 h, hasta tener el resultado de la biopsia.

Seguidamente, debido a la mala evolución y ya con el resultado confirmatorio de la biopsia, la paciente recibió 3 ciclos de toxina botulínica, administrándose inicialmente 80 IU en cada axila e ingle. La segunda y tercera administración de dicha toxina (200 IU) se realizó transcurridos 4 y 8 meses, sin respuesta alguna.

Sucesivamente, se prescribieron a la paciente diversos regímenes terapéuticos progresivos a lo largo de los tres años siguientes, todos ellos sin respuesta satisfactoria: cotrimoxazol, dapsona, terapia fotodinámica, metotrexato, magnesio, naltrexona, terapia de láser con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), etanercept, ciclosporina y oxibutinina.

Finalmente se decidió iniciar terapia de rescate con apremilast, inicialmente con dosis de inducción, y seguidamente con dosis de mantenimiento de 30 mg cada 12 h, con respuesta muy buena. Se utilizó la escala PGA (physical global assessment) para evaluar la eficacia del tratamiento, en la que 0 indica clara; 1, casi clara; 2, compromiso moderado; 3, ligera mejora; 4, sin cambios; y 5, empeoramiento de la enfermedad. La puntuación PGA basal fue de 4, con rápida mejora (PGA 2 transcurrido un mes de tratamiento con dosis de 30 mg cada 12 h) y mantenimiento a lo largo del tiempo (PGA a 1, 3 y 6 meses).

De igual modo, la escala visual analógica (EVA) de dolor reportó niveles basales de 8/10, mejorando a 4/10 transcurrido un mes de tratamiento, de 2/10 a los 3 meses de tratamiento y de 1/10 a los 6 meses.

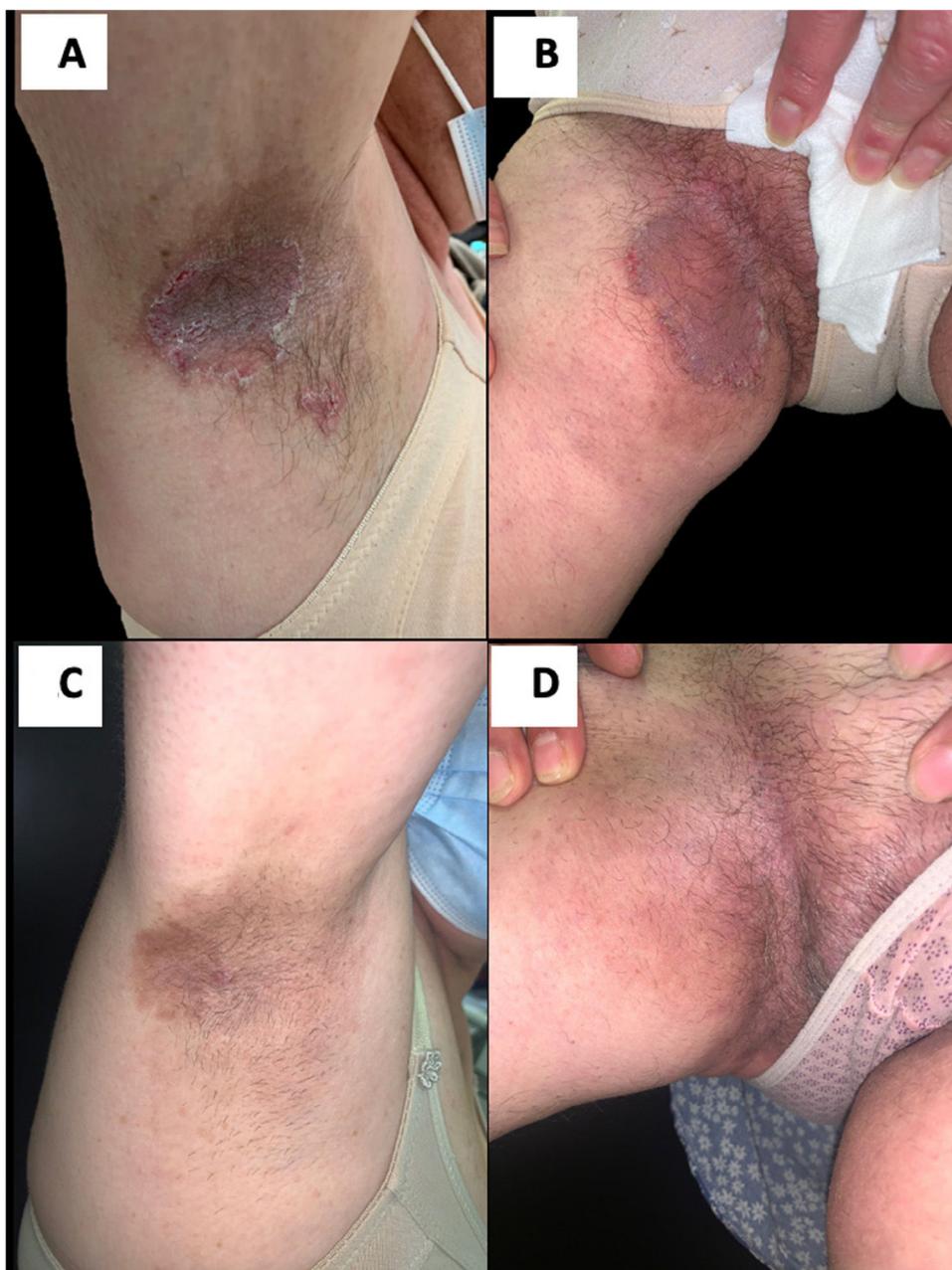
La tolerancia fue buena, sin efectos adversos reportados.

Véase contenido relacionado en DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.05.022>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.025>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).



**Figura 1** Placas pardo-rojizas con erosiones superficiales y aspecto macerado, localizadas en los pliegues axilares (A) e ingle (B) antes de iniciarse el tratamiento con apremilast. Obsérvese la mejora de las lesiones transcurridos 6 meses de tratamiento con 30mg de apremilast dos veces diarias (C y D).

El PFB es una entidad clínica incapacitante, con tratamiento malamente definido hasta la fecha.

En sus formas leves, normalmente se inicia tratamiento tópico con antibióticos, corticosteroides e inmunomoduladores tópicos<sup>4</sup>.

En pacientes con enfermedad de moderada a grave, se ha postulado toxina botulínica en los últimos años como tratamiento de primera línea<sup>5</sup>. En casos recalcitrantes, el rango terapéutico es amplio: antibióticos, retinoides, inmunomoduladores sistémicos, tratamientos físicos (fotodinámica, terapia láser, etc.), etc.<sup>6</sup>. Entre ellos, apremilast, un inhibidor de PDE-4 ampliamente utilizado para el tratamiento de la psoriasis en placas y la artritis psoriásica, que reduce

la producción de citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , interleucina (IL)-12/23, IL-12, e incrementa los niveles antiinflamatorios de IL-10, que están implicados en el PFB<sup>7</sup>.

En 2018, Kieffer J. et al.<sup>8</sup> publicaron los primeros casos de PFB tratados con apremilast, y desde entonces se han registrado algunos informes y series de casos en la literatura, con respuesta generalmente favorable y buen perfil de efectos secundarios.

Por ello, concluimos con este artículo la conveniencia de incluir apremilast como parte del arsenal terapéutico para PFB. Creemos que son necesarios estudios basados en la evidencia para confirmar esta hipótesis.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Hailey H, Hailey H. Familial Benign Chronic Pemphigus. *Arch. Derm. Syph.* 1939;39(April):679–85.
2. Hu Z, Bonifas JM, Beech J, Shigihara T, Ogawa H, Ikeda S, et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet.* 2000;24:61.
3. Deng H, Xiao H. The role of the ATP2C1 gene in Hailey-Hailey disease. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:3687–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-017-2544-7>.
4. Arora H, Bray FN, Cervantes J, Falto Aizpurua LA. Management of familial benign chronic pemphigus. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:281.
5. Koeyers WJ, Van Der Geer S, Krekels G. Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-Hailey disease. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:251.
6. Alzahrani N, Grossman-Kranseler J, Swali R, Fiumara K, Zancanaro P, Tying S, et al. Hailey-Hailey disease treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol.* 2021;185:680.
7. Crowley J, Thaci D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis for  $\geq 156$  weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:310–7, e1.
8. Kieffer J, Le Duff F, Montaudié H, Chiaverini C, Lacour JP, Passeron T. Treatment of Severe Hailey-Hailey Disease With Apremilast. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1453.

M. Mansilla-Polo<sup>a,b,\*</sup>, C. Abril-Pérez<sup>a,b</sup>,  
M.Á. Navarro-Mira<sup>a,b</sup> y R. Botella-Estrada<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> *Dermatology Department, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España*

<sup>b</sup> *IIS La Fe, Valencia, España*

<sup>c</sup> *Departamento de Dermatología, Universitat de València, Valencia, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [miguel.yecla96@hotmail.com](mailto:miguel.yecla96@hotmail.com)  
(M. Mansilla-Polo).