

**Título:****Enfermedad de Hailey-Hailey recalcitrante con espectacular respuesta a apremilast**

**Autores:** Miguel Mansilla-Polo<sup>1,2</sup>, Miguel Ángel Navarro-Mira<sup>1,2</sup>, Carlos Abril-Pérez<sup>1,2</sup>, Mónica Pozuelo-Ruiz<sup>1,2</sup>, Rodolfo David Palacios-Díaz<sup>1,2</sup>, Daniel Martín-Torregrosa<sup>1,2</sup>, Rafael Botella-Estrada<sup>1,2,3</sup>.

1. Departamento de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.
2. IIS La Fe, Valencia, España.
3. Universitat de València, Valencia, España.

**Introducción:**

En 1939, Hailey y Hailey describieron una entidad cutánea no descrita previamente en cuatro pacientes relacionados, con lesiones que típicamente aparecían en pliegues y empeoraban en verano, a la que denominaron "pénfigo crónico familiar benigno".<sup>1</sup>

Conocida actualmente como "pénfigo benigno familiar (PBF)" o "enfermedad de Hailey-Hailey (EHH)", se trata de una enfermedad rara, con herencia autosómica dominante, penetrancia completa y expresividad variable, debida a una mutación en el gen ATP2CA1, que codifica una bomba de Ca<sup>2+</sup> dependiente de magnesio, secuestrando Ca<sup>2+</sup> dentro del aparato de Golgi.<sup>2,3</sup>

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

**Descripción del caso clínico:**

Mujer de 54 años que acude al servicio de urgencias de Dermatología para valoración de lesiones cutáneas. Relataba la presencia de las mismas desde la infancia (desde los 8-10 años) y con ubicación en áreas intertriginosas. Negaba antecedentes familiares. Se trataban de placas eritematosas, de bordes bien definidos, con alguna erosión superficial, y que típicamente se maceraban cada verano, generando un exudado maloliente y secundariamente infección. A lo largo de su vida, había sido tratada con antibióticos tópicos y sistémicos, corticoides tópicos y medidas antisépticas, con respuestas insatisfactorias.

En un examen inicial, se tomaron muestras superficiales de escamas de piel de uno de los pliegues axilares para descartar infección fúngica (que fueron negativas), análisis de sangre (que fueron normales) y biopsia para estudio microbiológico (que resultó negativa) y anatomopatológico. En el estudio histopatológico se evidenciaron hendiduras intraepidérmicas por extensa acantólisis suprabasal, con la característica "imagen de pared de ladrillo en ruinas", por discohesión de los queratinocitos. Asimismo, se evidenciaba una importante papilomatosis con presencia de células basales que constituyeron vellosidades, las cuales proyectaban a la luz de la ampolla. Por último, se apreciaba un discreto infiltrado linfocitario perivascular en la dermis superficial. La inmunofluorescencia fue negativa.

Ante la sospecha de PBF, se inició tratamiento con corticoides tópicos y orales con descenso progresivo, así como doxiciclina sistémica.

Posteriormente, debido a la mala evolución, al paciente se le pautaron progresivamente varios esquemas terapéuticos durante los años siguientes, todos ellos con respuesta insatisfactoria: toxina botulínica, cotrimoxazol, dapsona, terapia fotodinámica, metotrexato, magnesio, naltrexona, laserterapia, etanercept, ciclosporina y oxibutinina.

Finalmente, se decidió iniciar tratamiento de rescate con apremilast, a dosis de 30 mg cada 12 horas, con muy buena respuesta. Se utilizó una escala de evaluación física global (PGA) para evaluar la eficacia del tratamiento, con 0 indicando aclaramiento completo; 1, casi aclaramiento; 2, mejora moderada; 3, leve mejoría; 4, sin cambios; y 5, empeoramiento de la enfermedad. Tras 1 mes de tratamiento, el nivel de PGA era 2 y disminuyó a 1 a los 3 meses. La tolerancia fue buena y no se reportaron efectos adversos.

**Discusión y trascendencia clínica:**

El PBF es una entidad clínica incapacitante con un tratamiento mal definido hasta la fecha.

En las formas leves, se suele iniciar tratamiento tópico con antibióticos, corticoides e inmunomoduladores tópicos.<sup>4</sup>

En pacientes con enfermedad moderada-grave, la toxina botulínica se ha postulado en los últimos años como tratamiento de primera línea.<sup>5</sup> En casos recalcitrantes, el abanico terapéutico es amplio: antibióticos, retinoides, inmunomoduladores sistémicos, tratamientos físicos (fotodinámica, laserterapia...), etc.<sup>6</sup>

Entre ellos, apremilast, un inhibidor de la PDE-4 ampliamente utilizado para el tratamiento de la psoriasis en placas, la artritis psoriásica y las úlceras de la enfermedad de Behçet. Regula a la baja la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , la interleucina (IL)-12/23, IL-12 y aumenta los niveles antiinflamatorios de IL-10, que están implicados en la PBF.<sup>7</sup>

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

Concluimos con este caso clínico la necesidad de incluir apremilast como parte del arsenal terapéutico para el PBF. Son necesarios nuevos estudios basados en la evidencia para confirmar esta hipótesis.

#### Referencias:

1. Hailey, H., and Hailey, H.: Familial Benign Chronic Pemphigus, *Arch. Derm. Syph.* 39:679-685 (April) 1939.
2. Hu Z, Bonifas JM, Beech J, 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(20):3687-3696. doi: 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-Kransler J, Swali R, et al. Hailey-Hailey disease treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol* 2021; 185:680.
7. Crowley J, Thaci D, Joly P, 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: 310–317.e1
8. Kieffer J, Le Duff F, Montaudié H, et al. Treatment of Severe Hailey-Hailey Disease With Apremilast. *JAMA Dermatol* 2018; 154:1453.

#### Figura 1 –

Placas de color marrón rojizo con erosiones superficiales y aspecto macerado, localizadas en surcos axilares (Figura 1A) e ingles (Figura 1B) antes del inicio del tratamiento.

Nótese la mejoría de las lesiones tras 3 meses de tratamiento con apremilast 30mg dos veces al día (Figuras 1C y 1D).

