

Un caso di malattia di Hailey-Hailey: considerazioni terapeutiche

L. STINGENI, M. VONELLA

RIASSUNTO: Un caso di malattia di Hailey-Hailey: considerazioni terapeutiche.

L. STINGENI, M. VONELLA

È descritto il caso di una donna di 79 anni giunta alla nostra osservazione per la presenza, da circa 3 mesi, di dermatite eritemato-edemato-erosiva e squamo-crostosa della regione inguino-genito-crurale e delle pieghe sottomammarie, recidivante da 3 anni circa, soprattutto in estate. L'esame istologico da biopsia cutanea evidenziava bolla intraepidermica sovrabasale con acantolisi e cellule discheratotiche; negativa l'immunofluorescenza diretta. Sulla base di tali reperti strutturali è stata formulata diagnosi di malattia di Hailey-Hailey, rara genodermatosi a carattere autosomico dominante e a penetranza incompleta. È sottolineato il buon risultato terapeutico ottenuto, nell'arco di 2 mesi, con pimecrolimus all'1% in crema.

SUMMARY: A case of Hailey-Hailey disease: therapeutic observations.

L. STINGENI, M. VONELLA

A 79-year-old woman with erythematous and erosive scaling and crustous dermatitis involving inguinal, crural, genital regions and inframammary folds, is reported. The lesions, arisen approximately 3 months before, were relapsing from 3 years, above during summer. The histologic examination from cutaneous biopsy evidenced intraepidermic suprabasal blister with acantholytic and diskeratotic cells; the direct immunofluorescent test was negative. On the basis of these clinical and instrumental data diagnosis of Hailey-Hailey disease was made. It is a rare autosomal dominant genodermatosis with incomplete clinical penetrance. The good therapeutic result obtained in 2 months with pimecrolimus 1% in cream is emphasized.

KEY WORDS: Malattia di Hailey-Hailey - Pemfigo benigno familiare - Genodermatosi - Pimecrolimus - Terapia.
Hailey-Hailey disease - Familiar benign pemphigus - Genodermatosis - Pimecrolimus - Therapy.

Introduzione

La malattia di Hailey-Hailey o "pemfigo familiare benigno" è una rara genodermatosi a carattere autosomico dominante e a penetranza incompleta, descritta per la prima volta dai fratelli Hailey nel 1939 (1). La sua incidenza è stimata pari a 1:50.000, con familiarità documentabile nel 70% dei casi (2). Coinvolge tipicamente le aree intertriginose soprattutto regioni inguino-crurali, ma anche collo e ascelle, con ricorrenti eruzioni eritemato-edemato-vescicolari ad evoluzione ero-

siva e squamo-crostosa, asintomatiche. La dermatopatia esordisce di solito dopo i 20-30 anni, più raramente nell'infanzia, senza predilezione di sesso, con recidive estive e remissioni invernali. Il difetto genico è stato identificato nella porzione ATP2C1 del cromosoma 3q 21-24 che codifica per la pompa del calcio dei cheratinociti (3).

Il caso descritto è quello di una donna di 79 anni che presentava, da 3 anni circa, dermatite intertriginosa delle grandi pieghe, positivamente influenzata dall'impiego topico di pimecrolimus.

Caso clinico

Una donna di 79 anni, affetta da ipertensione arteriosa e bronchite cronica e per tali patologie in trattamento con enalapril, furosemide, spironolattone, salmeterolo e fluticasone, è giunta alla nostra osservazione presentando alle pieghe inguino-crurali, ai genitali esterni

Università degli Studi di Perugia
Sezione di Dermatologia clinica, Allergologica e Venereologica
Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica

Il lavoro è stato presentato come comunicazione al V° Congresso regionale congiunto SDeMaST-ADOI dell'Umbria, Acquasparta (TR), 27 settembre 2008

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

e alle regioni sottomammarie dermatite eritemato-edemato erosiva e squamo-crostosa (Fig. 1), accompagnata da bruciore e/o prurito modesto, recidivata da 3 mesi circa.

La paziente riferiva di aver presentato più volte, negli ultimi 3 anni, e soprattutto durante la stagione estiva, manifestazioni cliniche analoghe, anche per sedi di localizzazione. Le molteplici terapie topiche intraprese a base di antisettici avevano sortito benefici parziali e transitori.

All'anamnesi familiare risultava che il figlio cinquantenne aveva più volte presentato lesioni similari a livello inguino-crutale; al momento della nostra osservazione, tuttavia, la sua obiettività clinica era negativa.

Gli esami ematochimici hanno evidenziato incremento di VES (40), PCR (2,1 mg/dL) e lieve anemia sideropenica. Il tampone cutaneo, eseguito in regione crutale è risultato positivo per batteri (*Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) e lieviti (*Candida albicans*); l'esame citodiagnostico dal fondo di una lesione erosiva ha mostrato numerose cellule acantolitiche, isolate o in placard. L'esame istologico da biopsia cutanea in regione inguinale destra ha evidenziato clivaggio intraepidermico sovrabasale con acantolisi e cellule discheratosiche (Fig. 2); negativa l'immunofluorescenza diretta.

Sulla base dei dati clinico-anamnestici e strumentali è stata posta diagnosi di malattia di Hailey-Hailey o pemfigo familiare benigno e, dopo iniziale terapia topica con fucsina basica al 2% e sistemica con ciprofloxacina (750 mg x 2 al dì per os), è stato intrapreso trattamento con pimecrolimus all' 1% in crema (2 applicazioni al giorno nel primo mese, poi una nel mese successivo). Dopo 8 settimane la sintomatologia era regredita completamente alla regione inguino-genito-crutale (Fig. 3) e parzialmente alle pieghe sottomammarie. L'obiettività cutanea è rimasta pressoché invariata nell'arco dei 4 mesi successivi.

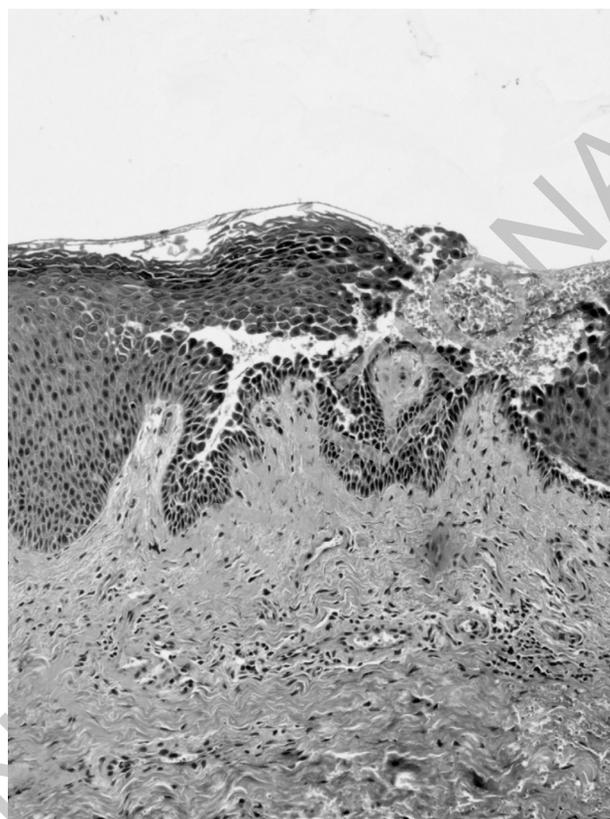


Fig. 2 - Clivaggio intraepidermico sovrabasale con acantolisi e cellule discheratosiche (ematossilina-eosina, 200X).



Fig. 1 - Dermatite eritemato-edemato-desquamativa e erosiva delle pieghe inguino-crutali, dei genitali esterni e della radice delle cosce.



Fig. 3 - Risultato terapeutico dopo otto settimane di terapia con pimecrolimus (1% in crema).

Discussione e conclusioni

La diagnosi di malattia di Hailey-Hailey è in genere sospettata sulla base del suo aspetto clinico e della sua storia familiare; spesso, tuttavia, simula l'intertrigine delle grandi pieghe, specie quando sono assenti le lesioni vescicolari, come nel caso descritto. A volte può richiamare, soprattutto quando localizzata in sede anale, i condilomi acuminati (4) e, da un punto di vista istologico, la variante bollosa della malattia di Darier (5). Le sovrainfezioni batteriche e micetiche, a volte con formazioni ascessuali e cellulite, sono frequenti complicanze che spesso ritardano la diagnosi, specie se il paziente risponde parzialmente alla terapia, topica e sistemica, con antibiotici e antimicotici. L'esame istologico e la negatività dell'immunofluorescenza diretta sono dirimenti.

L'anomalia genica responsabile è stata individuata sulla porzione ATP2C1 del braccio corto del cromosoma 3 (3). Essa determina un danno della pompa proteica intracellulare del calcio, fortemente espressa dai cheratinociti umani, con insufficiente e anomala liberazione del calcio dall'apparato del Golgi e dal reticolo endoplasmatico, alterata funzionalità dei canali calcio-dipendenti delle caderine, molecole di adesione dei desmosomi, e conseguente rottura dei ponti intercellulari (3). Tale anomalia è anche alla base delle caratteristiche alterazioni ultrastrutturali dei cheratinociti, come la retrazione dei tonofilamenti e l'allungamento della membrana dei microvilli.

La malattia di Hailey-Hailey ha un decorso cronicorecidivante, caratterizzato da fasi di esacerbazione e di remissione. Alcuni fattori locali ed ambientali (traumatismi, calore e UVB) condizionano negativamente il decorso clinico della dermopatia, verosimilmente intervenendo a livello cellulare con liberazione di TNF-alfa e IL-1-alfa, con conseguente interferenza sulla funzione della pompa proteica intercellulare del calcio (6).

Al momento non esiste una terapia risolutiva per la malattia di Hailey-Hailey e pertanto la stessa deve tenere conto dell'andamento cronicorecidivante del quadro clinico e deve mirare a controllare i fattori scatenanti e aggravanti. Il trattamento convenzionale pre-

vede l'impiego topico di cortisonici, a volte associati ad antimicrobici per le infezioni secondarie. Per le ben note complicanze di tale terapia (atrofia, suscettibilità alle sovrainfezioni), negli ultimi anni sono stati valutati altri medicinali topici, tra i quali anche gli immunomodulanti e soprattutto tacrolimus (7), più raramente pimecrolimus (8); questi si legano al recettore citoplasmatico FKBP12 inibendo l'attivazione della calcineurina. In tal modo viene bloccata la sintesi dei fattori di crescita per i linfociti T (IL-2, IL-4) e di alcune citochine proinfiammatorie (GM-CSF, TNF α) (9). Noi abbiamo preferito utilizzare pimecrolimus in quanto veicolato in crema, e pertanto più idoneo per essere applicato alle pieghe.

Nelle forme più invasive e/o non rispondenti ai trattamenti topici è stata segnalata l'utilità dell'impiego sistemico dei retinoidi, in quanto in grado di regolare la cheratinizzazione e forse l'omeostasi del calcio intracellulare (10), così come di ciclosporina (11) e metotrexate (12) per la loro attività, rispettivamente, immunosoppressiva e immunomodulante.

Recentemente è stato segnalato il buon risultato terapeutico ottenuto in 12 settimane con alefacept, proteina di fusione umana che blocca l'interazione tra linfociti T e cellule presentanti l'antigene (13). Al pari è stata descritta l'utilità d'impiego a basso dosaggio della tossina botulinica di tipo A: un solo inoculo può essere sufficiente a controllare la sintomatologia per 4-6 mesi (14). Aneddótico è l'utilizzo della terapia fotodinamica con acido 5 aminolevulinico (15).

Per quanto concerne le terapie fisiche, sono state impiegate la dermoabrasione ad alta velocità e l'ablazione con laser CO₂, con risultati variabili (16). La seconda, tuttavia, è ritenuta offrire vantaggi maggiori, per il basso sanguinamento, la rapida cicatrizzazione e la selettività del campo di applicazione. Inoltre, la dermoabrasione è causa frequente di ipopigmentazione e, più raramente, di cicatrici ipertrofiche.

In casi estremi, quando la risposta terapeutica è scarsa o nulla si può ricorrere, quando anatomicamente resezionabile, all'escissione chirurgica con innesti cutanei (8); in questi casi, tuttavia, sono temibili le sovrainfezioni microbiche per la prolungata immobilizzazione.

Bibliografia

1. HAILEY H, HAILEY H. *Familial benign chronic pemphigus*. Arch Dermatol 1939;39:679-85.
2. SZIGETI R, KELLERMAYER R. *Autosomal dominant calcium ATP-ase disorders*. J Investigative Dermatol 2006;126:2370-6.
3. SUDBRACK R, BROWN J, DOBSON-STONE C, CARTER S, RAMSER J, WHITE J, HEALY E, DISSANAYAKE M, LARREGUE M, PERRUSSEL M, LEHRACH H, MUNRO C, STRACHAN T, BURGE S, HOVNANIAN A, MONACO A. *Hailey-Hailey disease is caused by mutation in ATP2C1 encoding a novel Ca(2+) pump*. Hum Mol Genet 2000;9:1131-40.
4. EWALD K, GROSS G. *Perianal Hailey-Hailey disease: an unusual differential diagnosis of condylomata acuminata*. Int J STD AIDS 2008;19:791-2.
5. KAKAR B, KABIR S, GARG VK, ET AL. *A case of bullous Darier's disease histologically mimicking Hailey-Hailey disease*. Dermatol Online 2007;13:13-28.
6. ZHU YG, YANG S, GAO M, ET AL. *Two novel mutations of the ATP2C1 gene in Chinese families with Hailey-Hailey disease*.

- J Dermatol Sci 2006;42:125-7.
7. CARSTEN S, THOMSEN HK. *Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey-Hailey*. Arch Dermatol 2003;139:1401-2.
 8. YORDANOVA I, GOSPODINOV D, CHAVDAROVA V, POPOVSKA S. *Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease)*. J IMAB 2007;1:56-8.
 9. KALTHOFF F, CHUNG J, MUSSER P, STUETZ A. *Pimecrolimus does not affect the differentiation and function of human monocyte-derived dendritic cells, in contrast to corticosteroids*. Clin Exp Immunol 2003;133:350-9
 10. BERGER E, GALADARI HI, GOTTLIEB A. *Successful treatment of Hailey-Hailey disease with acitretin*. J Drugs Dermatol 2007;6:734-6.
 11. SZIGETI R, KELLERMAYER R. *Hailey-Hailey disease and calcium: lessons from yeast*. J Investigative Dermatol 2004;123:1195-6.
 12. FARRIS G, WHITE J, LEPPARD B. *Methotrexate for intractable benign familial chronic pemphigus*. Br J Dermatol 1986;115:640.
 13. HURD DS, JOHNSTON C, BEVINS A. *A case report of Hailey-Hailey disease treated with alefacept (Amevive)*. Br J Dermatol 2008;158:399-401.
 14. KOEYERS WJ, VAN DER GEER S, KREKELS G. *Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-Hailey disease*. J Dermatol Treat 2008;19:251-4.
 15. GUARINO MF, RYAN AM, HARTO A, PEREZ-GARCIA B, ARRAZOLA JM, JOEN P. *Experience with photodynamic therapy in Hailey-Hailey disease*. J Dermatol Treat 2008;19:288-90.
 16. ANATOLI F, MIRIAM D, ROBIN C. *Hailey-Hailey disease (Benign familial pemphigus): carbon dioxide laser therapy*. J Med 2006;6:100-3.

Per richiesta estratti:

L. Stingeni

Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica
Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche e Sanità Pubblica
Polo Ospedaliero-Universitario Santa Maria della Misericordia
Sant'Andrea delle Fratte - 06156 Perugia