



EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Doença de Hailey-Hailey: atualização clínica, diagnóstica e terapêutica^{☆,☆☆}



Adriana Maria Porro ^{ID}^a, Camila Arai Seque ^{ID}^a, Denise Miyamoto ^{ID}^b,
Diego Vanderlei Medeiros da Nóbrega ^{ID}^{a,*}, Milvia Maria Simões e Silva Enokihara ^{ID}^c
e Claudia Giuli Santi ^{ID}^b

^a Departamento de Dermatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Patologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVE

Doenças genéticas inatas;
Genética;
Pênfigo;
Familiar benigno

Resumo A doença de Hailey-Hailey (DHH) é genodermatose rara descrita em 1939, com padrão de herança autossômica dominante, caracterizada pelo comprometimento da adesão entre os queratinócitos epidérmicos. A DHH tem prevalência estimada em 1/50.000, sem predileção de gênero ou raça; ela decorre de mutação em heterozigose do gene *ATP2C1*, que codifica a proteína transmembrânica hSPA1C, presente em todos os tecidos, com expressão preferencial nos queratinócitos. Mutações do gene *ATP2C1* acarretam modificação da síntese de proteínas juncionais, levando a acantólise. Habitualmente, a DHH tem início na idade adulta, com casos isolados nos extremos da vida. Ela se manifesta com lesões vesicobolhosas, principalmente nas áreas flexurais, que evoluem com erosões e crostas. As lesões crônicas podem formar placas vegetantes ou verrucosas; prurido, sensação de queimação e dor são frequentes. O curso clínico evolui com períodos de remissão e exacerbação, geralmente desencadeadas por umidade, fricção, calor, trauma e infecções secundárias. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos e histopatológicos: acantólise suprabasal acentuada, com queratinócitos frouxamente unidos, dando o aspecto de "muro dilapidado", com células disceratóticas de permeio. A acantólise acomete a epiderme e poupa o epitélio dos anexos, o que auxilia no diagnóstico diferencial com o pênfigo vulgar. A imunofluorescência direta é negativa. Os principais diagnósticos diferenciais são: doença de Darier, pênfigo vegetante, intertrigo, dermatite de contato e psoríase invertida. Não há cura para a DHH; o tratamento é desafiador, incluindo medidas para controle do calor, suor e fricção, medicamentos tópicos (corticosteroides, inibidores da calcineurina, antibióticos), sistêmicos (antibióticos, corticosteroides, imunossupressores, retinoides e imunobiológicos) e procedimentos tais como toxina botulínica, *laser* e cirurgia. Faltam ensaios clínicos controlados para respaldar a escolha do melhor tratamento.

© 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.12.003>

[☆] Como citar este artigo: Porro AM, Seque CA, Miyamoto D, Nóbrega DVM, Enokihara MMSS, Santi CG. Hailey-Hailey disease: clinical, diagnostic and therapeutic update. An Bras Dermatol. 2024;99:651-61.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: diego.nobrega@unifesp.br (D.V. Nóbrega).

Introdução

A doença de Hailey-Hailey (DHH), também denominada pêfigo benigno familiar, é genodermatose rara, com padrão de herança autossômica dominante, caracterizada pelo comprometimento da adesão entre os queratinócitos epidérmicos.¹ Como consequência, ocorre a formação de vesículas, bolhas, erosões e maceração principalmente nas áreas intertriginosas, de maneira crônica e recidivante. O diagnóstico baseia-se em características clínicas e histopatológicas, e o tratamento é desafiador.²

Este artigo de Educação Médica Continuada oferece uma revisão sobre patogênese, quadro clínico, métodos diagnósticos e opções terapêuticas para a DHH, que tanto impacta a qualidade de vida dos pacientes.

Histórico

A história da DHH remonta a 1939, quando a afecção foi descrita pela primeira vez pelos irmãos dermatologistas norte-americanos Hugh Edward e William Howard Hailey. Eles identificaram um distúrbio bolhoso familiar único, caracterizado por pápulas eritematosas, exsudativas e crosotas que apareciam em áreas intertriginosas do corpo.³

Os irmãos Hailey publicaram dois estudos de caso envolvendo membros da família afetados pela doença. Um ano depois, os mesmos autores descreveram 22 casos de duas famílias distribuídas por quatro gerações com características semelhantes.³ Alguns autores chegaram a considerar a nova afecção descrita uma variante da doença de Darier ou de epidermólise bolhosa,⁴ o que foi elucidado após o entendimento molecular da fisiopatologia. Inicialmente, eles a denominaram “pêfigo benigno familiar” em virtude da semelhança com o pêfigo vulgar. No entanto, o termo “doença de Hailey-Hailey” ganhou popularidade e é amplamente utilizado para se referir a essa enfermidade.⁵

Epidemiologia

A prevalência da DHH é desconhecida, porém, estima-se que seja similar à da doença de Darier, que é prevista por volta de 1/50.000, sem predileção de sexo ou raça.¹ A ocorrência da doença acontece em dois picos: no fim da adolescência e entre a terceira e quarta décadas de vida. Existem casos relatados na infância com crianças de 3 e 5 anos (esta com mutação documentada do gene *ATP2C1*), com padrão histopatológico sugestivo.⁶⁻⁸

Etiopatogenia

A DHH ocorre por mutação em heterozigose do gene *ATP2C1*,⁶ situado no braço longo do cromossomo 3 (3q21-q24),⁹ que codifica a proteína hSPA1C.¹ É genodermatose autossômica dominante com penetrância completa e expressividade variável.¹ Em 15%-30% dos casos, essa mutação é esporádica – os portadores da doença não apresentam antecedente familiar.¹⁰ A mutação em homozigose é letal em animais.¹¹

Além do padrão de herança mendeliana, mutações pós-zigóticas podem afetar um dos alelos de um embrião normal provocando lesões exclusivamente segmentares – mosaicismos tipo 1 – ou promover perda do alelo normal de um embrião que possui a mutação germinativa em heterozigose, resultando em manifestação segmentar precoce da doença posteriormente associada ao quadro clássico de Hailey-Hailey – mosaicismos tipo 2.¹² Pacientes com doença segmentar tipo 1 apresentam risco de transmitir para a prole quando há mosaicismos gonadais. Já no mosaicismos tipo 2, a chance de transmissão da mutação é de 50%.¹³

Já foram descritas pelo menos 250 mutações¹⁴ do tipo *missense*, *nonsense*, *frameshift* e *splice-site*.¹⁵ Acredita-se que alterações do tipo *nonsense* determinem a redução ou ausência da síntese de hSPA1C por degradação do RNAm (haploinsuficiência).¹⁵ Já as mutações *missense* podem provocar alterações da estrutura, localização e estabilidade da proteína hSPCA1, com diminuição de sua expressão e funcionalidade.¹⁵

A proteína transmembrânica hSPA1C ocorre em todos os tecidos, com expressão preferencial nos queratinócitos.¹⁶ Atua como uma ATPase transportadora de Ca^{2+} e Mn^{2+} no aparelho de Golgi promovendo influxo do cálcio para essa organela e redução de seu nível citoplasmático.¹¹ Mutações do gene *ATP2C1* alteram esse gradiente levando ao acúmulo citosólico de Ca^{2+} com subsequente: a) modificação da síntese de proteínas juncionais levando à acantólise; b) redução da adenosina trifosfato mitocondrial, com desorganização das fibras de actina que compõem a *adherens junction*; c) aumento do estresse oxidativo e de espécies reativas de oxigênio, afetando a proliferação e diferenciação dos queratinócitos.¹

O comprometimento exclusivo da pele na DHH parece estar relacionado com a expressão predominante da proteína hSPCA1 nos queratinócitos, enquanto os demais tecidos apresentam outras proteínas transportadoras de Ca^{2+} .¹⁶ A alteração da homeostasia do cálcio também interfere na diferenciação dos queratinócitos e na expressão de pró-filagrina e lipídeos, favorecendo a perda da integridade da barreira cutânea.¹ Estudos recentes sugerem que mutações conformacionais da proteína hSPCA1 aumentam sua afinidade por Ca^{2+} e reduzem seletivamente o transporte de Mn^{2+} , contribuindo para a patogênese da doença.¹⁶

Btadini et al. também avaliaram a expressão de *ATP2C1* nos fibroblastos de pacientes com DHH após exposição ao calor. Os autores demonstraram expressão reduzida de RNAm de *ATP2C1* nos fibroblastos obtidos da pele doente em comparação com os fibroblastos normais, sugerindo que uma resposta inadequada ao aumento de temperatura possa contribuir para a perda da homeostasia celular em áreas intertriginosas.¹⁷

Aspectos clínicos

A DHH é dermatose crônica que se manifesta na idade adulta (2ª a 4ª décadas), com casos isolados nos extremos da vida. O curso clínico caracteriza-se por períodos de remissão e exacerbação, com relatos de possível melhora



Figura 1 Comprometimento clássico na doença de Hailey-Hailey: lesão vesicopustulosa e erodida circinada com hiperchromia central na região axilar.



Figura 2 Placa eritematosa macerada com erosões lineares na região inframamária.

com a idade.¹⁰ Manifesta-se com lesões vesicobolhosas distribuídas preferencialmente nas áreas flexurais, como a região axilar, inframamária em mulheres e inguino-crural (figs. 1-4), além da região cervical posterior, genital e perianal (figs. 5-7). As lesões apresentam-se de forma simétrica com distribuição bilateral, e podem evoluir com erosões e crostas, ou progressão centrífuga com borda ativa circi-



Figura 3 Placa violácea macerada com discreta liquenificação em região inframamária.



Figura 4 Placa hipercrômica de bordas liquenificadas e centro hipercrômico em região inguinal.



Figura 5 Pápulas confluentes em placa verrucosa na região vulvar e inguinal.



Figura 7 Vesicopústulas agrupadas com eritema, erosões lineares e crostas melicéricas na região cervical.



Figura 6 Placa vegetante perianal.



Figura 8 Placas eritematosas circinadas com vesículas periféricas, erosões e descamação no dorso e braço.

nada e resolução central com discromia (fig. 8). As lesões crônicas podem formar placas vegetantes ou verrucosas dependendo da localização, com pequenas erosões lineares características da doença (fig. 9). Áreas menos comumente acometidas incluem o couro cabeludo, fossas antecubi-



Figura 9 Outras manifestações clínicas da doença de Hailey-Hailey: placa verrucosa com erosões lineares na região escrotal. Note também a leuconíquia estriada.

tais e poplíteas, além da região vulvar, que pode ser a única manifestação.⁹ Prurido, queimação e dor são sintomas frequentes que comprometem a qualidade de vida dos doentes. Alterações ungueais são encontradas em até 70% dos pacientes e são caracterizadas por bandas longitudinais esbranquiçadas.¹⁰

Formas clínicas segmentares, como já referidas como mosaicismo tipo 1 e tipo 2 (vide etiopatogenia), são respectivamente responsáveis pelas manifestações segmentares tipo 1 e tipo 2. O tipo 1 apresenta-se exclusivamente com lesões segmentares seguindo as linhas de Blaschko. Já no tipo 2, as lesões apresentam dois padrões topográficos – o padrão segmentar tem aparecimento precoce, seguido pelo padrão clássico intertriginoso na fase adulta. Quando o quadro intertriginoso se manifesta, há piora das lesões segmentares por superposição.¹⁸

A doença pode sofrer exacerbações agudas desencadeadas por umidade, fricção, calor, trauma e infecções secundárias bacterianas, fúngicas e virais herpéticas,² com possível evolução para erupção variceliforme de Kaposi por disseminação do vírus herpes simples tipo I/II.¹⁹ Nas exacerbações infecciosas, as lesões podem apresentar exsudação com odor fétido. Há relatos de piora da doença

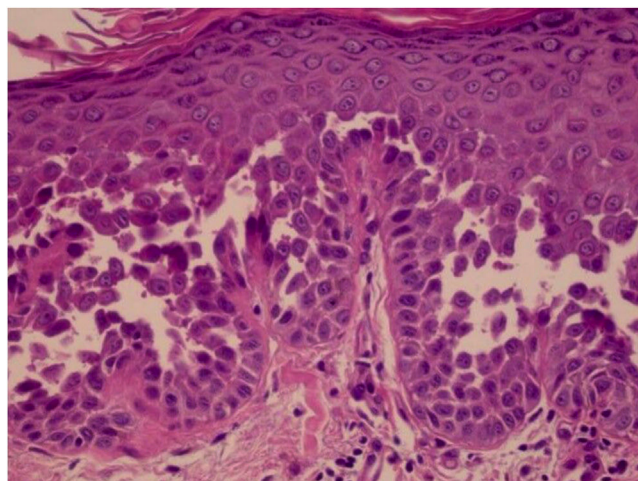


Figura 11 Presença de células acantolíticas preenchendo a cavidade e propiciando o aspecto de muro dilapidado (Hematoxilina & eosina, 400x).

com a exposição à radiação ultravioleta,^{20,21} e recidiva durante a gravidez.²²

Histopatologia

A DHH é um tipo de disceratose acantolítica. O aspecto morfológico das lesões precoces é de bolha suprabasal com células acantolíticas delineando a camada basal e preenchendo a área de descolamento (fig. 10A).²³ O achado característico é a acantólise acentuada; de permeio notam-se células disceratósicas (fig. 10B), frouxamente unidas, dando o aspecto de “muro dilapidado” (também descrito como “muro sem reboco”, como na fig. 11). Essa acantólise costuma acometer a epiderme e poupar os epitélios anexiais, o que auxilia no diagnóstico diferencial com o pênfigo vulgar, no qual a acantólise acomete todos os epitélios.²⁴ Por vezes, pode-se notar também hiperqueratose compacta eosinofílica com paraceratose e acantose. O exame de imunofluorescência direta é negativo. Estudos imuno-histoquímicos têm confirmado que proteínas desmossômicas e glicoproteínas são sintetizadas na DHH. Na pele lesada, nota-se a imunopexpressão

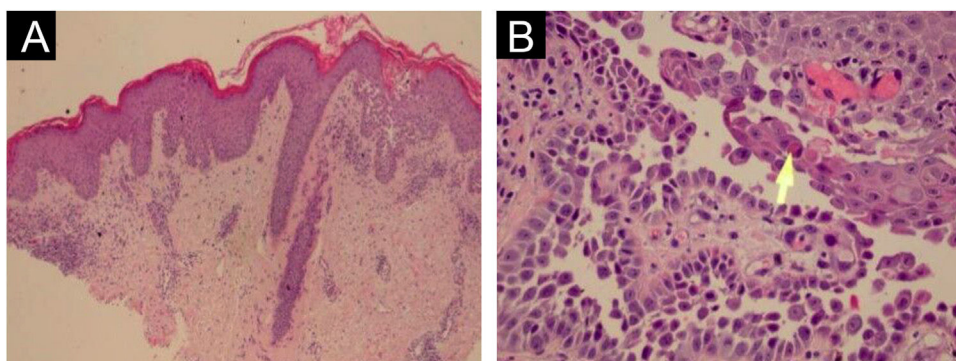


Figura 10 (A) Disceratose acantolítica suprabasal na epiderme que não acomete epitélio folicular (Hematoxilina & eosina, 20x). (B) Detalhe da disceratose na seta (Hematoxilina & eosina, 400x).

citoplasmática de desmogleínas 2 e 3, desmoplaquinas I e II e desmocollinas.²⁵

Diagnóstico

O diagnóstico da DHH fundamenta-se nos achados clínicos característicos e na confirmação histopatológica.

Publicações recentes têm tentado estabelecer padrões dermatoscópicos típicos para a DHH.²⁶⁻²⁹ A detecção da mutação no gene *ATP2C1* através de técnicas de biologia molecular não é realizada rotineiramente, mas pode ser útil em casos difíceis.²

Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais clínicos de DHH incluem: doença de Darier, pêfigo vegetante, psoríase invertida, dermatite de contato, impetigo, acantose nigricante, eritrasma, intertrigo (candidiásico ou não), *tinea cruris* e, na região perianal, os quadros eczematosos e o condiloma acuminado.^{2,30}

Tratamento

Em virtude do caráter multifatorial e da ausência de estudos clínicos randomizados com alto grau de evidência científica, o tratamento da DHH é desafiador. Inúmeras modalidades de tratamento são descritas em relatos ou séries de casos retrospectivos, abordadas a seguir e resumidas na [tabela 1](#).

Medidas gerais não farmacológicas

Condições locais, como excesso de suor, calor e fricção, podem agravar as lesões na DHH. Portanto, alterações no estilo de vida que melhorem tais fatores trazem benefícios a todos os pacientes. Evitar ambientes quentes e sudorese quando possível, manter as lesões sempre limpas e secas, higienizando-as com soluções antissépticas, uso de roupas adequadas que reduzam a fricção e o aquecimento, e perda ponderal são sempre recomendados.³¹

Tratamentos tópicos

Corticoides tópicos

São considerados primeira linha de tratamento na DHH em virtude do efeito modulador da inflamação. Em estudo transversal com 58 pacientes, houve boa resposta em 86% após tratamento com corticoide tópico.¹⁰ A aplicação precoce pode interromper a progressão no início do surgimento das lesões. Exacerbações são preferencialmente tratadas com corticoides tópicos de baixa potência em cursos curtos, para reduzir complicações. Embora mais eficazes, corticoides de alta potência devem ser evitados pelo risco de efeitos colaterais como atrofia, estrias, telangiectasias e absorção sistêmica, especialmente em áreas intertriginosas. É possível considerar o uso de corticoide intralesional nas lesões refratárias ao tratamento com corticoides tópicos.³²

Inibidores de calcineurina tópicos

São indicados para o controle da inflamação a longo prazo, em decorrência do bom perfil de segurança para uso em áreas intertriginosas quando comparado aos corticoides tópicos, embora apresentem menor evidência científica quanto a eficácia, uma vez que tais resultados provêm apenas de relatos isolados e pequenas séries de casos. A pomada de tacrolimus 0,1% tem melhor penetração do que o creme de pimecrolimus 1% em virtude do veículo. Pode ser usado em monoterapia uma ou duas vezes ao dia, com remissão em duas a quatro semanas de tratamento, em substituição ou alternado com o corticoide tópico após controle inicial das lesões, ou ainda em associação a tratamentos sistêmicos em casos refratários. Há relatos de recidiva das lesões após suspensão dos inibidores de calcineurina.^{31,33}

Antibióticos tópicos

Colonização bacteriana e infecção por *Staphylococcus* e *Streptococcus* são fatores modificadores da DHH por desencadarem o surgimento de lesões ou retardarem a resposta ao tratamento. Portanto, antibióticos e antissépticos tópicos auxiliam o manejo da doença. Há relatos com boa resposta ao uso de clindamicina 1% em creme ou gel, gentamicina 0,1% em creme ou mupirocina 2% em creme, duas a quatro vezes ao dia por duas a quatro semanas, associados a lavagem das lesões com solução antisséptica. Há indícios de que os aminoglicosídeos tópicos, especialmente a gentamicina, sejam capazes de induzir a leitura translacional de mutações em doenças genéticas e, portanto, beneficiariam os pacientes com DHH uma vez que aproximadamente 20% das mutações patogênicas dessa doença levam a um códon de parada prematura.^{31,34}

Agentes tópicos alternativos (calcipotriol, 5-fluoracil, cadexômero de iodo)

Apresentam baixo nível de evidência científica quanto a eficácia, mas são considerados tratamentos em potencial à medida que novos estudos surgirem.

Calcitriol ou calcipotriol (1,25-di-hidroxitamina D3) é o metabólito ativo da vitamina D capaz de induzir a diferenciação dos queratinócitos pelo efeito cálcio regulatório. Há relatos de eficácia ao uso duas vezes ao dia por um mês, com remissão completa por três meses, e resposta superior a betametasona tópica em tratamento de metade da lesão no mesmo paciente. É alternativa de tratamento após falha com uso de corticoide tópico.³⁵

Há um relato de tratamento bem-sucedido com 5-fluoracil tópico em creme aplicado três vezes por semana por três meses, seguido de aplicações semanais por mais três meses, e remissão completa após três meses do término do tratamento, sem recidivas em um ano. No entanto, mais estudos são necessários para comprovar a real eficácia.³⁶

O cadexômero de iodo tem propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e absorvivas do exsudato da pele, necessárias nos casos de DHH. Um relato de caso demonstrou melhora completa das lesões após uso por 10 meses. No entanto, são necessárias mais evidências para comprovar tal efeito.³⁷

Tabela 1 Modalidades terapêuticas da doença de Hailey-Hailey, com respectivas posologias, nível de evidência e recomendação

Tratamento	Posologia	Nível de evidência	Recomendação
Corticoides tópicos	Baixa potência duas vezes ao dia	II (grande estudo transversal, série de casos)	Primeira linha de tratamento
Inibidores da calcineurina tópicos	Tacrolimus 0,1% pomada Pimecrolimus 1% creme uma a duas vezes ao dia	III (relatos de caso, pequenos estudos de caso)	Alternativa aos corticoides tópicos e/ou manutenção
Antibióticos tópicos	Clindamicina 1% creme ou gel Gentamicina 0,1% creme Mupirocina 2% creme, duas a quatro vezes ao dia	III (relatos de caso, série retrospectiva)	Segunda linha de tratamento em associação aos corticoides tópicos
Calcipotriol tópico	2 vezes ao dia	III (relatos de caso, pequenos estudos de caso)	Alternativa em caso de falha do corticoide tópico
5-fluoracil 5% tópico	3 vezes por semana por 3 meses 1 vez por semana por 3 meses	III (1 relato de caso)	Mais estudos necessários
Cadexômero de iodo tópico	Indisponível	III (1 relato de caso)	Mais estudos necessários
Antibióticos orais	Doxiciclina 100 mg por três meses Minociclina 200 mg por dois semanas, 100 mg por dois meses	II (grande série de casos)	Segunda linha de tratamento
Dapsona	100-200 mg ao dia Manutenção 50 mg ao dia	III (pequena série de casos)	Mais estudos necessários
Retinoides orais	Acitretina 10-25 mg/dia Etretinato 25-60 mg/dia Alitretinoína 30 mg/dia	III (relato de caso, pequena série de casos)	Acitretina – terceira linha de tratamento
Corticoides orais	Prednisona 0,5 mg/kg	III (poucos pacientes mencionados em série de casos)	Uso não recomendado
Ciclosporina	2,5 mg/kg/dia por três semanas e desmame em seis meses	III (relato de caso)	Resultados contraditórios Mais estudos necessários
Metotrexato	7,5-15 mg/semana	III (relato de caso)	Resultados contraditórios Mais estudos necessários
Talidomida	300 mg ao dia e manutenção 50 mg por 6 meses	III (relato de caso)	Mais estudos necessários
Azatioprina	Dose indisponível por 3 meses	III (1 relato de caso)	Mais estudos necessários
Imunobiológicos	Etanercepte – 25 mg/semana por um mês, 50 mg/semana por seis meses, 75 mg/semana	III (relato de caso, pequena série de casos)	Mais estudos necessários
	Dupilumabe – 600 mg dose ataque, 300 mg em semanas alternadas		
Toxina botulínica	50-500 UI por área, dependendo da superfície	II (revisão sistemática, estudos de caso retrospectivos, grandes séries de casos, relatos de casos)	Primeira linha de tratamento
Laserterapia	CO ₂ modo contínuo	II (revisão sistemática, estudo de caso retrospectivo)	Segunda linha de tratamento
Terapia fotodinâmica	Uma a três sessões a cada três semanas	III (relato de caso, pequena série de casos)	Mais estudos necessários
Tratamentos cirúrgicos	Dermoabrasão	II (grande série de casos)	Segunda ou terceira linha de tratamento para casos refratários
	Excisão cirúrgica		
Anticolinérgicos orais	Glicopirrolato 1 mg/dia Oxibutinina 5 mg/dia	III (relato de caso)	Mais estudos necessários
Naltrexone	1,5-6,25 mg/dia	II (grande e pequena série de casos)	Segunda linha de tratamento

Tratamentos sistêmicos

Antibióticos orais

São úteis no manejo da DHH, especialmente em associação aos tratamentos tópicos, e considerados terapia de segunda linha. A eficácia de antibióticos como eritromicina e penicilina já foi demonstrada em relatos de casos. Tetraciclina também são eficazes no tratamento da DHH. Doxiciclina 100 mg ao dia por três meses, seguida do uso de 50 mg como dose de manutenção, obteve melhora completa de 5/6 pacientes em relato de casos. Minociclina 100-200 mg ao dia também se mostrou eficaz no controle das lesões após dois meses, sem recidiva em seguimento de três meses. É importante reforçar que as tetraciclina têm efeito anti-inflamatório adicional ao efeito antimicrobiano desejado.^{38,39}

Dapsona

Sulfona com efeito anti-inflamatório e antimicrobiano raramente usada na DHH. Há relato de melhora de lesões e prurido em três casos após uso de dapsona 100-200 mg ao dia, seguida de dose de manutenção de 50 mg ao dia. No entanto, como muitos outros tratamentos citados, são necessárias mais evidências para validar sua eficácia.⁴⁰

Retinoides orais

São considerados terapia de terceira linha na DHH. Os prováveis mecanismos de ação são regulação da homeostase do cálcio e da diferenciação dos queratinócitos na epiderme. Diversos relatos de casos demonstraram a eficácia da acitretina entre 10 e 25 mg ao dia, por pelo menos cinco meses, e do etretinato entre 25 e 60 mg ao dia em duas a seis semanas. Para pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva, a alitretinoína 30 mg ao dia foi eficaz em monoterapia em um relato de caso, e evitou a recidiva das lesões após suspensão de prednisolona via oral em outro relato. No entanto, a isotretinoína não tem eficácia demonstrada na DHH.^{41,42}

Corticoides orais

O uso do corticoide oral no tratamento da DHH não é recomendado em virtude das altas taxas de recorrência e do efeito rebote após a suspensão, exceto quando absolutamente necessário para controle de casos graves ou em baixas doses, como terapia de manutenção. Assim, os corticoides orais podem controlar a doença a curto prazo, mas devem ser evitados pelo risco de exacerbação após a interrupção.¹⁰

Outros imunossupressores (ciclosporina, metotrexato, talidomida, azatioprina)

Inúmeros imunossupressores já foram testados na DHH refratária, com resultados contraditórios. Portanto, são considerados tratamentos de exceção, e mais estudos são necessários.

A ciclosporina promove a regulação dos níveis de cálcio intracelular e dos níveis de citocinas pró-inflamatórias nos queratinócitos. Assim como os corticoides, ela oferece rápida melhora nos casos refratários de DHH, porém com recidiva após a suspensão. Há relato de remissão completa após ciclosporina em baixa dose (2,5 mg/kg/dia) em três semanas, com desmame lento em seis meses e remissão por dois anos, com pequenas recidivas que responderam

a tacrolimus tópico. Nefrotoxicidade e hipertensão arterial são possíveis efeitos colaterais.⁴³

Metotrexato na dose de 7,5-15 mg por semana apresentou resposta completa após três meses em relatos de caso, sustentada por dois anos após a suspensão da medicação. No entanto, há mais relatos de falha de tratamento do que sucesso no uso de metotrexato na DHH.⁴⁴

A talidomida é opção considerada em casos graves refratários a outros tratamentos. Há relato de melhora rápida em uma semana com talidomida 300 mg ao dia em paciente que previamente não respondeu a dapsona e corticoide endovenoso. Assim, a talidomida pode ser útil para um grupo específico de pacientes, após discussão aprofundada dos efeitos colaterais a longo prazo.⁴⁵

A azatioprina foi recentemente relatada como tratamento de DHH em associação a antibiótico tópico, com boa resposta em cinco dias e remissão parcial em três meses.⁴⁶

Imunobiológicos

Há relatos com respostas controversas após uso de etanercepte (anti-TNF- α) com doses semanais entre 25 e 50 mg. No entanto, a maioria dos relatos argumenta contra qualquer efeito positivo dos anti-TNF- α na DHH.⁴⁷

Recentemente, foi relatado o uso de dupilumabe (anti-interleucinas 4 e 13) como tratamento para DHH. Uma série de três casos demonstrou resposta importante após dois meses de tratamento, com resposta sustentada por até 25 meses. No entanto, outra série de três casos não apresentou a mesma resposta sustentada.^{48,49}

Há também relato de paciente com esclerose múltipla e DHH que foi tratado com ocrelizumabe (anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20) e apresentou controle das lesões cutâneas.⁵⁰

Procedimentos

Toxina botulínica

Amplamente utilizada, a toxina botulínica pode ser considerada tratamento adjuvante de escolha no manejo da DHH. A toxina botulínica promove a redução da produção de suor pelas glândulas écrinas ao bloquear a liberação de acetilcolina nas respectivas terminações nervosas. A diminuição da sudorese protege contra colonização bacteriana e subsequente exacerbação da doença. Em revisão sistemática recente, dentre 38 pacientes tratados com toxina botulínica, apenas um não respondeu ao tratamento, e os demais apresentaram melhora parcial ou completa. Não foram relatados efeitos colaterais. Entretanto, não há padronização quanto ao tipo de toxina botulínica utilizada, sua diluição, e a dose aplicada por área é extremamente variável (50-500 dUI, a depender da superfície). Alguns relatos recomendam a aplicação de toxina botulínica na dose de 50 UI por área como tratamento de primeira linha da DHH.^{51,52}

Laserterapia

Em virtude do caráter recidivante da DHH e da escassez de tratamentos comprovadamente eficazes, a laserterapia tem sido explorada; o laser de CO₂ no modo contínuo apresenta mais relatos e melhores respostas. Em revisão sistemática que incluiu 23 pacientes tratados com laser de CO₂, 10 pacientes não tiveram recorrência, 12 tiveram melhora inferior

a 50% e um paciente não teve nenhuma melhora em período de seguimento de quatro a 144 meses. Os efeitos adversos foram poucos, como despigmentação e cicatrizes em dois casos. O provável mecanismo de ação consiste na ablação da epiderme com preservação da maior parte da derme e estruturas anexiais, que induz a reepitelização e resolução das lesões.⁵³

Há relatos de casos utilizando *lasers* como *erbium YAG* e *laser* de corante pulsado (*pulsed dye laser*) com respostas e graus de recidiva variáveis. Mais estudos são necessários. Não há evidência de benefício do *laser* de diodo no tratamento da DHH.⁵⁴

Terapia fotodinâmica

Embora apresente resultados conflitantes e seja de difícil acesso à prática clínica, a terapia fotodinâmica pode ser considerada em pacientes com doença refratária a múltiplos tratamentos prévios, como *laser* de CO₂, cirurgias e uso de retinoides. Uma série de oito casos demonstrou cura completa sem recidivas em três pacientes e melhora parcial com diminuição da frequência e intensidade das recidivas nos outros cinco casos.⁵⁵

Tratamentos cirúrgicos

A abordagem cirúrgica é indicada para DHH localizada refratária aos tratamentos convencionais, seja por falta de eficácia ou por resposta apenas temporária. Embora ofereçam resultados permanentes, os procedimentos cirúrgicos implicam em elevada morbidade.

A dermoabrasão leva à destruição da epiderme e da derme superficial, poupando os anexos, o que torna possível a reepitelização da área tratada. Em uma série de casos, a dermoabrasão foi realizada em um total de 46 regiões de dez pacientes com DHH. Houve remissão por até 79 meses em 38 das áreas tratadas. No geral, a taxa de resolução de lesões de DHH com dermoabrasão é de 83%.⁵⁶ A exérese cirúrgica seguida de enxerto de pele pode ser considerada o único tratamento curativo da DHH recalcitrante e proporciona alívio definitivo das lesões e consequente melhora da qualidade de vida. A maior série relatou oito pacientes tratados com excisão cirúrgica seguida de enxerto, com remissão completa ou quase completa após nove anos de seguimento.⁵⁷

Novos tratamentos

Anticolinérgicos orais

São opções de tratamento em virtude da ação antitranspirante. Em um caso relatado, o glicopirrolato oral 1 mg associado a mometasona tópica e minociclina oral 100 mg obteve boa resposta após um mês de tratamento, e a melhora foi mantida por seis meses apenas com o uso do glicopirrolato. Outro caso apresentou melhora expressiva após uso de oxibutinina 5 mg ao dia.⁵⁸

Naltrexone

Antagonista opioide indicado para o tratamento da dependência ou intoxicação por opioides na dose de 50-100 mg ao dia. Em baixas doses, tem sido utilizado para o tratamento em doenças inflamatórias crônicas, como fibromialgia, doença de Crohn e a própria DHH. Sua eficácia é explicada pela presença de receptores opioides na pele, responsáveis

pelas respostas nociceptivas e inflamatórias associadas ao estresse, bem como pela diferenciação adequada dos queratinócitos. Há inúmeras séries de casos com uso de naltrexone entre 1,5 e 6,25 mg ao dia na DHH, com resultados promissores (rápida resposta e remissão sustentada) e poucos efeitos colaterais (náusea e tontura). Atualmente, é recomendado como tratamento de segunda linha, dadas as evidências até o momento e o bom perfil de segurança.^{59,60}

Outros tratamentos emergentes

Estudos piloto ou relatos de série de casos sinalizam a eficácia dos seguintes tratamentos na DHH: hormônio estimulador de α -melanócitos,⁶¹ apremilast (inibidor da fosfodiesterase-4),⁶² cloreto de magnésio,⁶³ vitamina D oral,⁶⁴ terapia ultravioleta B nas formas generalizadas⁶⁵ e radiação por feixe de elétrons.⁶⁶ No entanto, são resultados incipientes que necessitam de maior evidência quanto a sua eficácia e segurança.

Evolução e prognóstico

Não existe cura para essa genodermatose que apresenta, em geral, evolução crônica com períodos de remissão e exacerbação. Os principais objetivos do tratamento são aliviar a dor e o prurido, reduzir o risco de infecção secundária e minimizar os fatores que desencadeiam as exacerbações. São necessários ensaios clínicos controlados randomizados para respaldar melhor a escolha da opção terapêutica para cada paciente.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Adriana Maria Porro: Obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Camila Arai Seque: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Denise Miyamoto: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Diego Vanderlei Medeiros da Nóbrega: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Milvia Maria Simões e Silva Enokihara: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Claudia Giuli Santi: Obtenção, análise e interpretação dos dados; Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; Aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Ben Lagha I, Ashack K, Khachemoune A. Hailey-Hailey disease: an update review with a focus on treatment data. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:49–68.
- Rogner DF, Lammer J, Zink A, Hamm H. Darier and Hailey-Hailey disease: update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19:1478–501.
- Hailey H. Familial benign chronic pemphigus; report thirteen years after first observation of a new entity. *South Med J.* 1953;46:763–5.
- Steffen C, Thomas D. Was Henri Gougerot the first to describe ‘‘Hailey-Hailey Disease’’? *Am J Dermatopathol.* 2003;25:256–9.
- Orseth ML, Cropley TG. What’s in a name? Hailey-Hailey disease. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1220.
- 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. *Nat Genet.* 2000;24:61–5.
- Singh SK, Tripathi R. A rare case of childhood-onset Hailey-Hailey disease at an unusual site. *Indian J Dermatol.* 2021;66:92–3.
- Xu Z, Zhang L, Xiao Y, Li L, Lin Z, Yang Y, et al. A case of Hailey-Hailey disease in an infant with a new ATP2C1 gene mutation. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:165–8.
- Engin B, Kutlubay Z, Celik U, Serdaroglu S, Tuzun Y. Hailey-Hailey disease: a fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol.* 2015;33:452–5.
- Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol.* 1992;126:275–82.
- Chen Z, Watanabe S, Hashida H, Inoue M, Daigaku Y, Kikkawa M, et al. Cryo-EM structures of human SPCA1a reveal the mechanism of Ca(2+)/Mn(2+) transport into the Golgi apparatus. *Sci Adv.* 2023;9, eadd9742.
- Hwang LY, Lee JB, Richard G, Uitto JJ, Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:712–4.
- Happle R. The categories of cutaneous mosaicism: a proposed classification. *Am J Med Genet A.* 2016;170A:452–9.
- Dai Y, Yu L, Wang Y, Gao M, Wang P. Case report: a case of Hailey-Hailey disease mimicking condyloma acuminatum and a novel splice-site mutation of ATP2C1 gene. *Front Genet.* 2021;12:777630.
- Zhang D, Li X, Xiao S, Huo J, Wang S, Zhou P. Detection and comparison of two types of ATP2C1 gene mutations in Chinese patients with Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol Res.* 2012;304:163–70.
- Muncanovic D, Justesen MH, Preisler SS, Pedersen PA. Characterization of Hailey-Hailey disease-mutants in presence and absence of wild type SPCA1 using *Saccharomyces cerevisiae* as model organism. *Sci Rep.* 2019;9:12442.
- Btadini W, Abou Hassan OK, Saadeh D, Abbas O, Ballout F, Kibbi AG, et al. Identification of several mutations in ATP2C1 in Lebanese families: insight into the pathogenesis of Hailey-Hailey disease. *PLoS One.* 2015;10:e0115530.
- Nanda A, Khawaja F, Al-Sabah H, Happle R. Type 2 segmental Hailey-Hailey disease with systematized bilateral arrangement. *Int J Dermatol.* 2014;53:476–8.
- Otsuka F, Niimura M, Harada S, Ishibashi Y, Shishiba T. Generalized herpes simplex complicating Hailey-Hailey’s disease. *J Dermatol.* 1981;8:63–8.
- Choi DJ, Oh CW, Yoon TJ, Kim TH. Hailey-Hailey disease on sun-exposed areas. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002;18:214–5.
- Rao AG. Hailey-hailey disease on sun-exposed areas. *Indian J Dermatol.* 2013;58:412.
- Mauzo SH, Sulit DJ. Hailey-Hailey disease exacerbated by multiple pregnancies: case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2014;20, 13030/qt9zj522bb.
- Patterson JW. The vesiculobullous reaction pattern. *Weedon’s skin pathology.* 5th ed. Elsevier; 2021. p. 174–5.
- Filho GB. *Bogliolo Patologia.* 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2022. p. 1334–5.
- Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. *McKee’s Pathology of the Skin with clinical correlations.* 5th ed. Elsevier; 2020. p. 188–9.
- Kelati A, Argenziano G, Mernissi FZ. Dermoscopic presentation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:S31–3.
- Chauhan P, Meena D, Hazarika N. Dermoscopy of Hailey Hailey disease. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9:139–40.
- Kurzeja M, Rakowska A, Jasinska M, Warszawik-Hendzel O, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy as a noninvasive diagnostic tool for Hailey-Hailey disease and darier disease. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13:2345–55.
- Ankad BS, Errichetti E, Lallas A, Chauhan P, Malani S, Neema S, et al. Dermoscopy of Hailey–Hailey disease in dark skin: a multicentric observational controlled study by the International Dermoscopy Society Task Force on ‘‘Imaging in skin of color’’. *Int J Dermatol.* 2023;62:e529–31.
- Adusumilli NC, Friedman AJ. Benign familial pemphigus. *JAMA Dermatol.* 2022;158:315.
- Arora H, Bray FN, Cervantes J, Falto Aizpurua LA. Management of familial benign chronic pemphigus. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:281–90.
- Ikedo S, Suga Y, Ogawa H. Successful management of Hailey–Hailey disease with potent topical steroid ointment. *J Dermatol Sci.* 1993;5:205–11.
- Tchernev G, Cardoso JC. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey Disease): use of topical immunomodulators as a modern treatment option. *Rev Med Chil.* 2011;139:633–7.
- Kellermayer R, Szigeti R, Keeling KM, Bedekovics T, Bedwell DM. Aminoglycosides as potential pharmacogenetic agents in the treatment of Hailey–Hailey disease. *J Invest Dermatol.* 2006;126:229–31.
- Bianchi L, Chimenti MS, Giunta A. Treatment of Hailey-Hailey disease with topical calcitriol. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:475–6.
- Dammak A, Camus M, Anyfantakis V, Guillet G. Successful treatment of Hailey–Hailey disease with topical 5-fluorouracil. *Br J Dermatol.* 2009;161:967–8.
- Tang MB, Tan ES. Hailey-Hailey disease: effective treatment with topical cadexomer iodine. *J Dermatolog Treat.* 2011;22:304–5.
- Le Saché-de Peufeilhoux L, Raynaud E, Bouchardeau A, Fraitag S, Bodemer C. Familial benign chronic pemphigus and doxycycline: a review of 6 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:370–3.
- Chauhan P, Meena D, Hazarika N, Mrigpuri S, Parsad D. Generalized Hailey–Hailey disease with flexural keratotic papules: an interesting presentation and remarkable response with minocycline. *Dermatol Ther.* 2019;32:e12945.
- Sire DJ, Johnson BL. Benign familial chronic pemphigus treated with dapsone. *Arch Dermatol.* 1971;103:262–5.
- Naidoo K, Tighe I, Barrett P, Bajaj V. Acitretin as a successful treatment for Hailey–Hailey disease. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:450–2.
- Sárdy M, Ruzicka T. Successful therapy of refractory Hailey–Hailey disease with oral alitretinoin. *Br J Dermatol.* 2014;170:209–11.
- Nanda A, Khawaja F, Harbi R, Nanda M, Dvorak R, Alsaleh QA. Benign familial pemphigus (Hailey–Hailey disease) responsive

- to low dose cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:422–4.
44. Vilarinho C, Ventura F, Brito C. Methotrexate for refractory Hailey–Hailey disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:106.
 45. Nanda KB, Saldanha CS, Jacintha M, Kamath G. Hailey–Hailey disease responding to thalidomide. *Indian J Dermatol.* 2014;59:190–2.
 46. Malan M, Xuejingzi W, Si J, Quan SJ. Hailey-Hailey disease: the role of azathioprine an immunomodulator. *Pan Afr Med J.* 2019;32:65.
 47. Sand FL, Thomsen SF. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatol Ther.* 2015;28:158–65.
 48. 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;185:680–2.
 49. Alamon-Reig F, Serra-García L, Bosch-Amate X, Riquelme-Mc Loughlin C, Mascaró JM Jr. Dupilumab in Hailey-Hailey disease: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:e776–9.
 50. Adamson SR, Higgins CL, Veysey E. Hailey-Hailey disease (benign familial pemphigus) responsive to treatment with ocrelizumab for multiple sclerosis. *Br J Dermatol.* 2023;189:232–4.
 51. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Botulinum toxin in treating Hailey-Hailey disease: a systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:1396–402.
 52. Kothapalli A, Caccetta T. Botulinum toxin type A for the first-line treatment of Hailey–Hailey disease. *Australas J Dermatol.* 2019;60:73–4.
 53. Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Yazdani Abyaneh MA, Nouri K. Laser therapy for the treatment of Hailey-Hailey disease: a systematic review with focus on carbon dioxide laser resurfacing. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1045–52.
 54. Ortiz AE, Zachary CB. Laser therapy for Hailey-Hailey disease: review of the literature and a case report. *Dermatol Reports.* 2011;3:e28.
 55. Alsahli M, Debu A, Girard C, Bessis D, Du Thanh A, Guillot B, et al. Is photodynamic therapy a relevant therapeutic option in refractory benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease)? A series of eight patients. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:678–82.
 56. Farahnik B, Blattner CM, Mortazie MB, Perry BM, Lear W, Elston DM. Interventional treatments for Hailey–Hailey disease. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:551–8.e3.
 57. Bitar A, Giroux JM. Treatment of benign familial pemphigus (Hailey-Hailey) by skin grafting. *Br J Dermatol.* 1970;83:402–4.
 58. Plaza AI, Sancho MI, Millet PU, Muñoz NP. Erythematous, vesicular, and circinate lesions in a 78-year-old female benign familial pemphigus. *An Bras Dermatol.* 2017;92:439–40.
 59. Ibrahim O, Hogan SR, Vij A, Fernandez AP. Low-dose naltrexone treatment of familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *JAMA Dermatol.* 2017;153:1015–7.
 60. Riquelme-Mc Loughlin C, Riera-Monroig J, Morgado-Carrasco D, Giavedoni P, Podlipnik S, Iranzo P, et al. Low-dose naltrexone therapy in benign chronic pemphigus (Hailey–Hailey disease): a case series. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:644–6.
 61. Biolcati G, Aurizi C, Barbieri L, Cialfi S, Screpanti I, Talora C. Efficacy of the melanocortin analogue Nle4-d-Phe7- α -melanocyte-stimulating hormone in the treatment of patients with Hailey–Hailey disease. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:168–75.
 62. Kieffer J, Le Duff F, Montaudié H, Chiaverini C, Lacour JP, Passeron T. Treatment of severe Hailey–Hailey disease with apremilast. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1453–6.
 63. Borghi A, Rimessi A, Minghetti S, Corazza M, Pinton P, Virgili A. Efficacy of magnesium chloride in the treatment of Hailey–Hailey disease: from serendipity to evidence of its effect on intra-cellular Ca²⁺ homeostasis. *Int J Dermatol.* 2015;54:543–8.
 64. Megna M, Scalvenzi M, Russo D, Timoshchuk EA, Costa C, Santoianni P. Hailey-Hailey disease successfully treated with vitamin D oral supplementation. *Dermatol Ther.* 2019;32:e12767.
 65. Abaca MC, Flores L, Parra V. Narrowband UV-B phototherapy in the treatment of generalized Hailey–Hailey disease. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;109:924–7.
 66. Wulf HC, Wiegell SR. Treatment of familial benign chronic pemphigus with superficial radiotherapy. *JAMA Dermatol.* 2022;158:283–7.