

Morbus Hailey-Hailey

MUDr. Eliška Langerová

Dermatologická ambulance, Olomouc

Morbus Hailey-Hailey, benigní familiární pemfigus, je chronická autozomálně dominantní akantolytická genodermatóza charakterizovaná tvorbou plihých puchýřů a erozí v intertriginózních lokalizacích. V chronických lézích dochází ke tvorbě erytematózních plaků, vlhkých vegetací, bolestivých fisur a ložiska nepříjemně zapáchají. Průběh onemocnění je remitující, relabující, se zhoršením v letních měsících. Mezi provokační faktory vedoucí ke zhoršení onemocnění patří UV záření, mechanické dráždění, pocení, infekce, stres, hormonální změny. Postižení jsou nejčastěji lidé ve věku 30–40 let, bez predilekce rasy a pohlaví. Pozitivní rodinná anamnéza je až u 70 % pacientů. Defekt v genu ATP2C1 na 3. chromozomu je zodpovědný za dysregulaci Ca²⁺ transportu v buňce s narušením keratinocytových vazeb s následnou akantolýzou v celé šíři epidermis s ojedinělým zachováním intaktních vazeb mezi keratinocyty, tvorbou suprabazálních štěrbin a s typickým histologickým obrazem podobajícím se rozpadající se cihlové zdi. V terapii využíváme lokální kortikosteroidy, antibiotika, antimykotika, kombinované preparáty, lokální imunomodulátory, celkově podáváme kortikosteroidy, antibiotika, antimykotika, antivirotika a tzv. DMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs). Z fyzikálních metod doplňujeme terapii o laserové ošetření, aplikaci botulotoxinu, fototerapii, dermabrazi, chirurgické řešení. V následujícím kazuistickém sdělení jsou popsány 2 klinické případy pacientů léčených v naší ambulanci.

Klíčová slova: morbus Hailey-Hailey, genodermatóza, ATP2C1, akantolýza, relabující-remitující průběh.

Morbus Hailey-Hailey

Morbus Hailey-Hailey, benign familiar pemfigus, is a chronic autosomal dominant acantholytic dermatosis, which is characterised by flaccid bullae in the intertriginous areas that rupture easily. In chronic lesions appear erythematous plaques, moist vegetations, painful fissures and lesions are malodorous. Disease has relapsing-remitting course, with worsening during the summer. Trigger factors are UV light, friction, sweating, infection, stress, hormonal changes. It affects mainly people in their 30's–40's, without sex or racial predominance. Positive family history is in 70 % of cases. Defect in ATP2C1 gene, localised at 3rd chromosome is responsible for dysregulation of Ca²⁺ transport in cells, which influences keratinocytic adhesion, followed by acantholysis throughout the whole epidermis with formation of suprabasal clefting and with a typical histological picture of dilapidated brick wall. For treatment we use topical corticosteroids, antibiotics, antimycotics, combined topical treatment, local immunomodulators. Systemically we use corticosteroids, antibiotics, antimycotics, antivirotics and disease-modifying antirheumatic drugs. Patients can as well undergo laser therapy, phototherapy, botulotoxin A injections, dermabrasion and other surgical methods. In a following case report we present 2 cases of patients with Hailey-Hailey disease treated in our dermatological office.

Key words: Morbus Hailey-Hailey, genodermatosis, ATP2C1, acantholysis, relapsing-remitting course.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(1):39-43

<https://doi.org/10.36290/der.2024.006>

Článek přijat redakcí: 31. 10. 2023

Článek přijat k tisku: 16. 11. 2023

MUDr. Eliška Langerová

eliska.langerova@gmail.com

Morbus Hailey-Hailey, benigní familiární pemfigus, (HHD – Hailey-Hailey Disease) je vzácná chronická autozomálně dominantně dědičná choroba charakterizovaná tvorbou symetrických puchýřů a následně erozí v oblastech mechanického tření a velkých kožních záhybů. Jedná se o genodermatózu s úplnou penetrací, ale variabilní expresí mezi členy postižených rodin. Negativní rodinná anamnéza je u 15–30% pacientů (1). HHD je podmíněna poruchou transportu Ca^{2+} iontů v buňce vedoucí k porušené soudržnosti keratinocytů, projevující se rozsáhlou intraepidermální akantolýzou (1, 2, 3). HHD byla poprvé popsána v roce 1939 Howardem a Hughem Hailey (1, 3). Již před nimi byla HHD popsána, ale jako epidermolysis bullosa simplex, Gougerotem a Allém (1). Onemocnění se manifestuje od pozdní puberty, od 30 do 40 let věku, ale byly také popsány případy pozdního výskytu HHD u starších osob (50+) a časného výskytu, u 5měsíčního chlapce s atypickými kožními lézemi a prokázanou mutací ATP2C1 (1, 4, 5). Prevalence onemocnění je neznámá, ale předpokládá se obdobná jako u Darierovy choroby tj. 1:50 000 (1, 2, 6). Obě pohlaví jsou postižena rovnoměrně, bez rasové predilekce. Přesný mechanismus akantolýzy u HHD je komplexní a zůstává nejasný (1). Byl prokázán genetický defekt v proteinu Ca^{2+} pumpy. Mutace Ca^{2+} pumpy je v genu ATP2C1, gen je lokalizovaný na chromozomu 3 (3q21-q24). Gen ATP2C1 kóduje hSPCA1 (human secretory – pathway $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ATPase isoform 1), která je dysfunkční a způsobuje neúměrné uvolňování Ca^{2+} z Golgiho tělíska a endoplazmatického retikula (1, 3). Regulace cytozolového Ca^{2+} je snižena v keratinocytech pacientů s HHD a vede ke zvýšené intracelulární koncentraci Ca^{2+} a snížené hladině Ca^{2+} v Golgiho komplexu (1). Nízká hladina Ca^{2+} v Golgiho komplexu ovlivňuje zpracování proteinů včetně adhezivních molekul a snížená hladina ATP v keratinocytech narušuje organizaci aktinu v zonula adherens (2, 6). Bylo popsáno více než 214 mutací v genu ATP2C1 u pacientů s HHD. Výrazná fenotypová variabilita uvnitř a mezi jednotlivými rodinami naznačuje výrazný podíl faktorů zevního prostředí (epigenetických faktorů) na propuknutí

a průběh onemocnění (1). Mezi provokační faktory patří teplo, pocení, vlhkost, tření, UV záření, infekce, jiné dermatitidy, alergie, stres, hormonální změny (menstruace, těhotenství, atd.) (2).

Typické kožní léze se u pacientů s HHD vyskytují v místech mechanického tření, intertriginózních lokalizacích, zahrnující laterální, zadní stranu krku a velké záhyby kůže (oblast podpaží, pod prsy, třísla, hráz, šourek, pochva a intergluteální oblast). HHD se primárně projevuje plihými puchýřky až bulami vysévajícími se na normální nebo erytematózní spodině, které jednoduše praskají a zanechávají rozsáhlé erodované plochy, překrývající se drobnými krustoskvamami. Ty se lehce odlučují a zanechávají vlhnuocí eroze. Léze se rozšiřují do periferie s aktivním vezikulo-bulózním lemem a centrálně se hojí. Splýváním ložisek vznikají circinární projevy. U chronických lézí dochází k tvorbě erytematózních plaků, vlhkých vegetací a bolestivých fisur, ragád vzhledem připomínajícího prašnou silnici vysychající po dešti (1, 2, 4). Léze jsou symetrické, bilaterální, diseminace projevů je vzácná. U 70% pacientů jsou přítomny bělavé pruhy na nehtech, longitudinální leukonychia. Dále na rukou a nohou může být přítomna palmoplantární punktátní keratodermie. Na sliznicích (sliznice dutiny ústní, jícnu, vaginální sliznice a spojivka) můžeme nacházet bělavé papulky, ložiska podobná leukoplakii, ale tyto projevy bývají vzácné. Žádné mimokožní projevy nebyly u HHD prokázány (1, 2). Vzácně se vyskytují segmentální formy HHD, typ 1 a 2, s projevy orientovanými v pruhu podél Blasheho linií (1). Průběh onemocnění je remitující relabující, se zhoršením zpravidla v létě s možnými remisemi trvajícími i léta. Mezi provokační faktory patří již výše zmíněné mechanické dráždění, UV záření, pocení, infekce, jiné dermatitidy, hormonální vlivy, stres. Projevy se v případě nekomplikovaného průběhu hojí hyperpigmentacemi bez jizvení (1, 7). Až u 80% pacientů s HHD dochází k sekundární bakteriální, mykotické nástavbě s tvorbou vegetujících zápachajících plaků, vzácně dochází k formování abscesů nebo ke vzniku cellulitidy (3, 4). Mezi další komplikace patří virové infekce, HSV viry, s herpetikací

projevů (7). Subjektivně projevy svědí, pálí, bolí a obtěžují nepříjemným zápachem (1).

Diagnóza je stanovena na základě klinického obrazu, průběhu onemocnění, rodinné anamnézy a histologického vyšetření. Histologicky nacházíme typický obraz rozpadající se cihlové zdi, rozsáhlá akantolýza postihuje celou šíři, nebo alespoň spodní polovinu epidermis, s malým množstvím zachovaných intercelulárních vazeb. Dochází k tvorbě suprabazálních štěrbin. Epitel adnex není akantolýzou postižen. Dyskeratóza nemusí být přítomna, pokud je, tak pouze mírná a vzácně se vyskytují buňky typu corps ronds. Elongované dermální papily se prodlužují do lakun a mají zachovalou jednu vrstvu bazálních keratinocytů. V povrchové vrstvě dermis může být přítomen nevýrazný perivaskulární mononukleární infiltrát. V chronických lézích dochází k epidermální hyperplazii s ortho- a parakeratózou. Vyšetření pomocí přímé imunofluorescence je negativní a je nápomocné v diferenciální diagnostice autoimunitních puchýřnatých onemocnění (1, 2, 8, 9). Diferenciálně diagnosticky zvažujeme například pemfigus vegetans, intertrigo, erythrasma, candidiasis, kontaktní dermatitis (2, 3).

Neexistuje kauzální léčba HHD, ale účelem terapie je snížit morbiditu a předcházet komplikacím (3, 7). Lokálně aplikujeme antiseptické obklady, kortikosteroidy, antibiotika, kombinovaná kortikosteroidní a antibiotická externa, antimykotika, vitamin D (calcipotriol), lokální imunomodulátory (tacrolimus, pimecrolimus). V celkové terapii podáváme intervalově kortikosteroidy, antibiotika, antimykotika, antivirotika, retinoidy, DMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs – dapson, metotrexát, cyklosporin A, naltrexone). Z fyzikálních metod terapie využíváme aplikaci botulotoxinu A ke snížení pocení, chirurgické excize, grafting, dermabrazi, CO_2 laser, fotodynamickou terapii, radioterapii, fototerapii (PUVA, UVB 311) (9–13). Neméně důležitá je edukace pacientů se zaměřením na prevenci s vyloučením provokačních faktorů, jako je spálení na slunci, aktivity spojené s nadměrným pocením a třením a další režimová opatření. Je vhodné udržovat intertriginózní lokalizace posušené, aplikovat antiseptika k eliminaci sekundární

bakteriální, mykotické nálezby, nosit volné, oblečení a udržovat přiměřenou tělesnou hmotnost.

Kazuistika č. 1

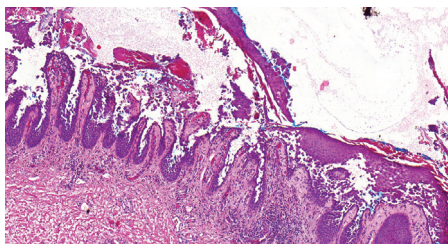
Pacientka, rok narození 1989, léčená od kojeneckého věku pro atopický ekzém, jinak zdravá, se dostavila k nám do ambulance v létě roku 2014 pro 3 roky intermitentně recidivující erytémové plochy v podpaží. Atopický ekzém byl u pacientky v dětství v predilekčních flexurálních lokalizacích. Projevy atopického ekzému byly mírné a následně v období puberty ekzém úplně vymizel. Rodinná anamnéza stran dalších kožních onemocnění byla negativní mimo atopického ekzému. Nynější obtíže se objevily u pacientky po porodu, ve 24 letech, kdy se objevila mokvající zánětlivá infiltrovaná ložiska v oblasti obou axil, pod prsy, v tříšlech a v oblasti pubes. Lokálně aplikované kortikosteroidy byly bez většího efektu, výrazně lepší efekt měla terapie lokálními imunomodulátory, tacrolimus 0,03% a 0,1% mast. Následně v průběhu další gravidity v letech 2017/2018 došlo k opětovné exacerbaci projevů s maximem zhoršení po porodu v roce 2018, kdy se pacientka znovu dostavila k nám do ambulance. Klinicky byly přítomny erytémové infiltrované plochy v obou loketních jamkách, axilách a pod prsy. Ložiska byla ostře ohraničená s krustoskvamami na povrchu, bez mokvání. Dle klinického nálezu a průběhu onemocnění byla zvažována diagnóza familiární benigní pemfigus (m. Hailey-Hailey), diferenciálně diagnosticky pemfigus vegetans. V lednu roku 2019 s další progresí lokálního nálezu byla provedena probatorní excize z ložiska na laterální straně krku vpravo s histologickou verifikací diagnózy morbus Hailey-Hailey.

Mikroskopický nález: hyperkeratóza, parakeratóza, značná akantóza, akantolytická dyskeratóza s převažující složkou akantolytickou, v horním koriu perivaskulárně středně husté infiltráty lymfocytů s příměsí plazmocytů, polynukleárů, eozinofilů a melanofágů. **Závěr:** morbus Hailey-Hailey

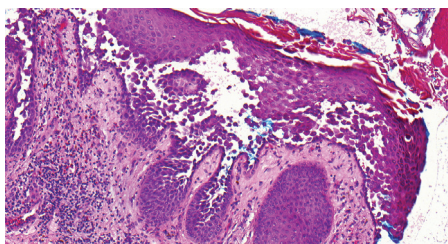
PIF: IgA – negativní, IgG – negativní, IgM – negativní, C3 – negativní, fibrinogen – nespecifická pozitivita kolem cév.

doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.

Histologie obr. 1. Mohutná akantolyza vedoucí k dezintegraci akantotické epidermis (doc. MUDr. Lumír Pock, CSc., Biopstická laboratoř, s. r. o., Plzeň)



Histologie obr. 2. Akantolyza sahá od stratum basale vysoko do stratum spinosum. V papilách korie je infiltrát lymfocytů s eozinofily (levý dolní roh), dyskeratóza je vyjádřena méně intenzivně (doc. MUDr. Lumír Pock, CSc., pravý horní roh) (Biopstická laboratoř, s. r. o., Plzeň)

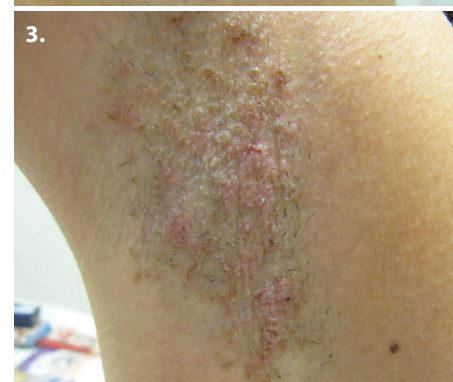


Průběh onemocnění byl u pacientky remitující relabující, s výrazným zhoršením v průběhu léta a v průběhu těhotenství a po porodech. V lokální terapii byly dle aktuálního kožního nálezu používány lokální antibiotické masti (Framykoin ung), lokální antimykotika (Imazol crm pst), lokální antiseptické roztoky (Cyteal drm sol), lokální imunomodulátory (Protopic 0,03% ung, Elidel crm), lokální kortikosteroidy (Beloderm crm, Dermovate ung.), terapie byla opakovaně doplněna v případě nutnosti o celková antibiotika s efektem (azithromycin, augmentin, doxycyklin). Z důvodu výrazného zhoršení byla pacientka v červnu roku 2022 hospitalizována na kožním oddělení v nemocnici s nasazením celkových kortikosteroidů, Prednison 20 mg v úvodní dávce s postupným vysazením v průběhu 2 měsíců. Následně v období zimy roku 2022 došlo u pacientky k opětovnému zlepšení lokálního nálezu a pacientka byla dále ponechána pouze na lokální terapii.

Kazuistika č. 2

Pacient, rok narození 1989, se dostavil k nám do ambulance v létě roku 2014 pro rok trvající kožní obtíže v oblasti axil. Pacient byl jinak zdravý, s ničím se neléčil, bez atopické diatézy a anamnéza stran dal-

Obr. 1–3. První projevy u pacientky v létě 2014 – séropapuly v podpaží a pod prsy



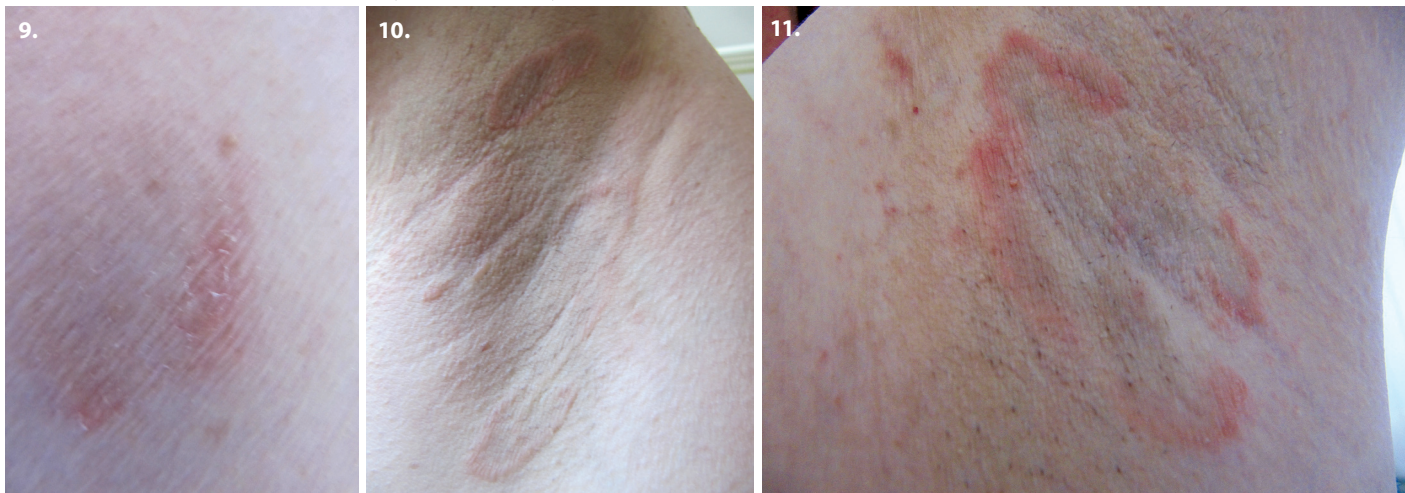
Obr. 4–5. Relaps onemocnění v průběhu gravidity v roce 2018. Erytematózní plaky v pravé axile a séropapulky vlevo



Obr. 6–8. Progrese lokálního nálezu po porodu, před provedením probatorní exize v 1/2019 z ložiska na krku. Plihé puchýřky na erytematózní spodině v podpaží, v tříslech a na krku vpravo



Obr. 9–11. Stav po ukončení terapie celkovými kortikosteroidy v roce 2022



ších kožních obtíží byla doposud negativní. Rodinná anamnéza byla taktéž negativní. První projevy se objevily u pacienta ve věku 23 let, v létě roku 2013, v oblasti axil, kde byly přítomny ojedinělé séropapuly. Pacient aplikoval zásypy, které projevy posušily, ale následně docházelo k tvorbě drobných bolestivých erozí. Přes zimu došlo k regresí projevů. Při první kontrole v naší ambulanci v červenci roku 2014 byla v centrálních partiích obou axil infiltrovaná erytemová ložiska, na povrchu bělavá s živě červenými erozemi, ojediněle s medovými krustami. Klinický nálezn imponoval jako pemfigus vegetans v diferenciaci diagnostice byl zvažován morbus Hailey-Hailey. Lokálně byly aplikovány kortikosteroidy (Locoid crm) s velmi dobrým klinickým efektem a regresí obtíží. K výraznějšímu zhoršení klinického nálezu došlo v létě roku 2020, kdy byla následně provedena biopsie s verifikací diagnózy morbus Hailey-Hailey.

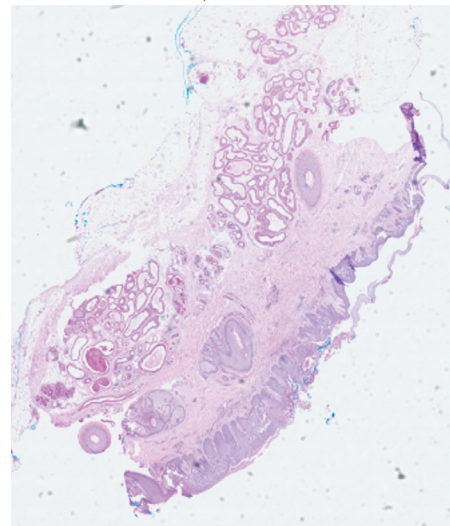
Mikroskopický nálezn: kožní částka krytá akantoticky rozšířeným povrchovým epitelem,

ve kterém nacházíme akantolýzu, která postihuje fokálně celou šíři povrchového epitelu a vzbuzuje dojem tzv. rozpadající se cihlové zdi. Na povrchu je výraznější hyperparakeratóza. Subepiteliálně nacházíme chronickou zánětlivou celulizaci na úrovni papilární dermis perivaskulárně. Na spodině excize nacházíme četné apokrinální žlásky. **Závěr:** zastižený morfologický obraz je kompatibilní s klinicky uvedenou diagnózou morbus Hailey-Hailey.

PIF: IgA, IgM, IgG, C3, fibrinogen – bez specifické positivity. *Hodnotila:* prof. MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D.

U pacienta docházelo k opětovnému zhoršování klinického obrazu na jaře s ústupem obtíží na podzim. Kombinovaná lokální terapie byla s dostačujícím efektem. V roce 2023 již v zimních měsících došlo k výraznějšímu zhoršení a pro neuspokojivý nálezn při lokální terapii byla zahájena v dubnu 2023 terapie celkovými kortikosteroidy, byl nasazen Prednison v úvodní dávce 25 mg denně s postupným pozvolným snižováním dávky. V létě při pobytu u moře došlo

Histologie obr. 3. *Hodnotila:* prof. MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D., Biopstická laboratoř, s. r. o., Plzeň



k výrazné exacerbaci projevů s mokváním v oblasti třísel, scrota a v levé axile s nutností opětovného navýšení Prednisonu na 10 mg denně. Nyní dávku celkových kortikosteroidů vzhledem k pěknému klinickému náleznu opět postupně snižujeme. V plánu je úplné vysazení celkově podávaných kor-

tikosteroidů s přechodem pouze na lokální terapii s eventuálním využitím dalších možností celkové a fyzikální terapie v budoucnu v případě relapsu.

Diskuze

Přestože se jedná o benigní onemocnění se spontánními i léta trvajícímí remisemi, má HHD zásadní dopad na kvalitu života pacientů. Mezi hlavní symptomy snižující kvalitu života pacientů patří pálení, bolest, svědění a zápach vycházející z lézí. Tyto projevy výrazně ovlivňují psychický stav pacientů a jejich sociální začleňování. Průměrné DLQI u pacientů s HHD je obdobné jako u pacientů s psoriázou (1). Vzhledem k tomu, že se pacienti za své onemocnění stydí, nesvěří se se svými obtížemi ani svým nejbližším a rodinná anamnéza tak bývá často negativní, jako tomu mohlo být i u našich dvou pacientů.

LITERATURA

1. Konstantinou MP, Krasagakis K. Benign Familial Pemphigus (Hailey-Hailey Disease). Available from: www.ncbi.nlm.gov/books/NBK585136/.
2. Plzáková Z, Štokr J, Šlajsová M. Morbus Darier a příbuzné dermatózy. Čes-slov Derm. 2010;85(6):309-316.
3. Helm TN, Elston DM. Familial Benign Pemphigus (Hailey-Hailey Disease) available: emedicine.medscape.com/article/1063224.
4. Patel VM, Rubins S, Schwartz R, et al. Hailey-Hailey Disease: A Diagnostic Challenge. Cutis. 2019;103:157-159.
5. Xu Z, Zhang L, et al. A Case of Hailey-Hailey Disease in an Infant With a New ATP2C1 Gene Mutation. Pediatr Dermatol. 2011;28(2):165-168.

Obr. 12-15. Erytematózní plaky, vlhké vegetace, bolestivé fisury/ragády v oblasti třísel, scrota a podpaží u pacienta při relapsu po pobytu u moře v létě 2023



Autoři děkují za laskavé poskytnutí histologických snímků a spolupráci panu doc. MUDr. L. Pockovi, CSc., a prof. MUDr. D. Kacerovské, Ph.D. (Bioptická laboratoř, s. r. o., Plzeň).

tol. 2011;28(2):165-168.

6. Nair AP, Joseph S, Lakshmi R, et al. Hailey-Hailey Disease – A Case Report. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2020;13(9):4-5.
7. Lamb S. Benign Familial Pemphigus. Available from: dermnetnz.org/topics/benign-familial-pemphigus.
8. Ohata CH. The Best Diagnosis is: Hailey-Hailey. Dermatopathology Diagnosis Discussion. 2014;94:32-34.
9. Narbutt J, Chrusciel A, Rychter A, et al. Persistent Improvement of Previously Recalcitrant Hailey-Hailey Disease with Electron Beam Radiotherapy. Acta Derm Venereol. 2010;90:179-182.

10. Berezo AL, Moya AI, Martínez AA. Refractory Hailey-Hailey Disease That Respond Well to Photodynamic Therapy. Actas Dermosifliogr. 2015;106:852-854.

11. Vilela V, Carvalho C, et al. Treatment of the Hailey-Hailey Disease with fractional CO2 laser: a three case series. Surg Cosmet Dermatol. 2017;9(1):91-93.

12. Lapa T, Breslavet M. Treatment of Hailey-Hailey disease with narrowband phototherapy and acitertin: A case report. JCMS Case Reports. 2019;7:1-3.

13. Salas-Marquez C, Boixeda de Miguel JP, Del Boz González J. Laser Therapy for Hailey-Hailey Disease: A Series of 7 Cases. Actas Dermosifliogr. 2022;113:T207-209.