

# Caracterización de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hailey-Hailey, enfermedad de Darier y enfermedad de Grover, entre los años 2007 y 2017 en el Hospital Clínico San Borja Arriaran y revisión de la literatura

Montserrat Arceu<sup>1</sup>, Guisella Martínez<sup>1</sup>, Javier Arellano<sup>2</sup>, Yamile Corredoira<sup>3</sup>, Carolina Frenkel<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile;

<sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Recibido el 27 de diciembre de 2018, aceptado el 12 de marzo de 2019.

Correspondencia a: Montserrat Arceu Hospital Clínico Universidad de Chile, Santo Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile e-mail: monse.arceu@gmail.com

## RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades acatolicas son un grupo heterogéneo de enfermedades que presentan como característica central histopatológica la acantosis. Generalmente presentan un curso de evolución crónica y recidivante, con variadas manifestaciones clínicas.

**Objetivo:** caracterizar los pacientes con diagnóstico de enfermedad acantolítica, bajo 5 criterios clínicos y realizar una revisión de la literatura.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la base de datos del Servicio Anatomía Patológica del Hospital San Borja Arriaran (HSBA) entre los años 2007 y 2017 y se complementaron con los antecedentes clínicos extraídos de las fichas clínicas.

**Resultados:** Se obtuvo un total de 13 casos. el 53,8% correspondieron a enfermedad de Darier, 20,6% a enfermedad de Hailey-Hailey y un 20,6% a enfermedad de Grover, obteniendo un promedio de edad al momento del diagnóstico de 22,5 años, 44,3 años y 47,6 años respectivamente. Los antecedentes familiares estuvieron presentes en el 53,8% del total de pacientes, ninguno de ellos presentaba estudio genético. El 61,5% de la muestra correspondió a pacientes de sexo femenino y el promedio de años de evolución previo al diagnóstico fue de 7,4 años para Darier, 8,6 para Hailey-Hailey y para Grover. El 100% de los pacientes con enfermedad de Darier y Grover estaban con terapia sistémica y el 66,6% de enfermedad de Hailey-Hailey con terapia tópica, todos con adecuada respuesta clínica.

**Discusión y conclusiones:** las enfermedades acantolíticas corresponden a genodermatosis poco frecuente cuyo diagnóstico y tratamiento constituyen un desafío para el dermatólogo.

**Palabras claves:** Alteración acantolítica; genodermatosis; enfermedad de Hailey-Hailey; enfermedad de Darier; enfermedad de Grover.

## SUMMARY

**Introduction:** Acantholytic diseases are a heterogeneous group of diseases that present acanthosis as a histopathological central characteristic. They usually present a course of chronic and recurrent evolution, with varied clinical manifestations.

**Objective:** to characterize the patients diagnosed with acantholytic disease, with 5 clinical criteria and to carry out a review of the literature.

**Methods:** A review of the database of the Pathological Anatomy Service of the San Borja Arriaran Hospital (HSBA) between 2007 and 2017 was carried out and complemented with the clinical records extracted from the clinical files.

**Results:** A total of 13 cases were obtained. 53.8% corresponded to Darier's disease, 20.6% to Hailey-Hailey's disease and 20.6% to Grover's disease, obtaining an average age at diagnosis of 22.5 years, 44.3 years and 47.6 years respectively. Family history was present in 53.8% of the total patients, none of them had a genetic study. 61.5% of the sample corresponded to female patients and the average of years of evolution prior to diagnosis was 7.4 years for Darier, 8.6 for Hailey-Hailey and for Grover. 100% of the patients with Darier and Grover's disease were on systemic therapy and 66.6% of Hailey-Hailey's disease with topical therapy, all with adequate clinical response.

**Discussion and conclusions:** acantholytic diseases correspond to rare genodermatosis whose diagnosis and treatment constitute a challenge for the dermatologist.

**Key words:** Acantholytic alteration; genodermatosis; Hailey-Hailey disease; Darier's disease; Grover's disease.

Las enfermedades acantolíticas corresponden a un grupo de enfermedades que tienen como elemento diferencial al diagnóstico histopatológico la acantólisis, esta consiste en la pérdida de conexión entre los queratinocitos de la epidermis como resultado de la destrucción de los desmosomas intercelulares, lo que conlleva a la formación de hendiduras y vesículas intraepidérmicas<sup>1</sup>. Este patrón lo podemos observar clásicamente en la enfermedad de Hailey-Hailey, la enfermedad de Darier, la dermatitis acantolítica transitoria (Grover), el grupo de los pénfigos y en la infección por el virus herpes o el disqueratoma verrucoso<sup>1,2</sup>. El presente trabajo pretende caracterizar bajo 5 criterios clínicos y realizar una revisión de la literatura a los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hailey-Hailey, Darier y Grover, durante un periodo de 10 años en un hospital público de la Región Metropolitana de Santiago de Chile.

tuviera acantólisis como resultado principal junto con las características adicionales de cada patología y con inmunofluorescencia directa negativa, para descartar la presencia de otros diagnósticos diferenciales. Se complementaron los datos demográficos y clínicos a partir de las fichas clínicas.

### Puntos Clave

- La enfermedad de Darier, Grover y Hailey-Hailey generalmente presentan un curso de evolución crónica y recidivante, con variadas manifestaciones clínicas
- Estas enfermedades son poco frecuentes, la presente investigación permite describir y analizar los casos vistos en un hospital público en el periodo comprendido entre el año 2007 y 2017.
- Se pretende recordar los aspectos importantes para sus diagnósticos y tratamientos, y realizar una aproximación a nuestra realidad nacional entregando herramientas al dermatólogo para su manejo adecuado.

### RESULTADOS

Se registraron un total de 14 pacientes diagnosticados de enfermedades acantolíticas descritas, tres de ellos correspondía a enfermedad de Hailey-Hailey, seis de ellos a enfermedad de Darier y cinco a enfermedad de Grover.

De los pacientes con diagnóstico Hailey-Hailey presentaron un promedio de edad de 44,3 años, dos tercios de ellas eran mujeres, el síntoma más característico entre los pacientes fue secreción axilar e inguinal mal oliente, con un promedio de 8,6 años de evolución hasta el diagnóstico, usando en su mayoría tratamientos tópicos: corticoides de mediana y alta potencia (66,6%)

con adecuada respuesta, que se detallan en la Tabla 1.

Los pacientes con diagnóstico de Darier presentaron un promedio de edad de 22,5 años, el 57,1% correspondía a pacientes de sexo femenino, el síntoma más característico fue el compromiso ungueal en un 100% de los casos, asociado a pápulas foliculares presentes en 57,1%. El promedio de evolución clínica fue de 7,4 años, el 100% de nuestros pacientes estaba con terapia sistémica con isotetrinoína con adecuada respuesta clínica (Tabla 2).

### MATERIALES Y MÉTODO

Con el objetivo de revisar los casos de enfermedades acantolíticas (Darier, Grover y Hailey-Hailey) diagnosticados y tratados en el Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA) en los últimos años, se realizó mediante dos investigadores una revisión retrospectiva de la base de datos del Servicio Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA) entre los años 2007 y 2017 de todos los pacientes diagnosticados con: Hailey-Hailey, Darier y Grover, en los que se ob-

**Tabla 1**

Caracterización de pacientes con enfermedad de Hailey-Hailey

Característica clínica	Caso n° 1	Caso n° 2	Caso n° 3
Edad de diagnóstico	42	55	36
Sexo	M	F	F
Sintomatología	Secreción mal oliente axilar e inguinal	Prurito axilar y pliegue submamario	Ardor y secreción mal oliente axilar, e inguinal
Años de evolución	4	10	12
Tratamiento	Tópico	Tópico	Sistémico

**Tabla 2**

Caracterización de pacientes con enfermedad de Darier

Característica clínica	Caso nº 1	Caso nº 2	Caso nº 3	Caso nº 4	Caso nº 5	Caso nº 6	Caso nº 7
<b>Edad de diagnóstico</b>	16	14	57	24	15	14	18
<b>Sexo</b>	F	M	F	F	F	M	M
<b>Sintomatología</b>	Pápulas foliculares y perifoliculares en tronco + compromiso ungueal + compromiso palmar y plantar	Placas parduzcas con mal olor en tronco + compromiso ungueal + compromiso palmar y plantar	Pápulas foliculares en cuello + compromiso ungueal + compromiso palmar y plantar	Placas parduzcas en ingle + compromiso ungueal	Pápulas foliculares en dorso y tronco + compromiso ungueal + compromiso palmar y plantar	Pápulas foliculares y perifoliculares en tronco + compromiso ungueal + compromiso palmar y plantar	Placas parduzcas en tronco + compromiso ungueal + compromiso palmar y plantar
<b>Años de evolución</b>	2	4	35	3	1	4	3
<b>Tratamiento</b>	Sistémico	Sistémico	Sistémico	Sistémico	Sistémico	Sistémico	Sistémico

**Tabla 3**

Caracterización de pacientes con enfermedad de Grover

Característica clínica	Caso nº 1	Caso nº 2	Caso nº 3
<b>Edad de diagnóstico</b>	21	43	79
<b>Sexo</b>	F	F	M
<b>Sintomatología</b>	Pápulas descamativas en tronco y extremidades	Prurito asociado a pápulas queratósicas en tronco	Pápulas en tronco + prurito
<b>Años de evolución</b>	1	22	3
<b>Tratamiento</b>	Sistémico	Sistémico	Sistémico

Los pacientes con enfermedad de Grover presentaron un promedio de edad al diagnóstico de 47,6 años, el 66,6% de ellos eran mujeres, el síntoma más característico entre los pacientes fue el prurito 66,6%, asociado a las pápulas en el tronco, con un promedio de años de evolución de 8,6 años. El 100% usaba isotetrinoína (Tabla 3).

Los antecedentes familiares estuvieron presentes en el 53,8% del total de pacientes, ninguno de ellos presentaba estudio genético.

## DISCUSIÓN

La Enfermedad de Hailey-Hailey, es un trastorno acantolítico con herencia autosómica dominante, con penetrancia completa, poco frecuente en la población mundial. Dentro de su patogenia se ha descrito una alteración del gen ATP2C1<sup>3,4</sup>. Clínicamente presenta una vesícula flácida sobre piel normal o eritematosa, la que se rompe fácilmente, dando origen a una superficie ero-

siva, con signo de Nikolsky positivo. Evoluciona en brotes dando origen a una placa con presencia de vesículas pequeñas a nivel central, las que se fisuran fácilmente, progresando a escamo costras crónicas, húmedas muy pruriginosas. Esto puede dar origen a masas vegetantes de mal olor y dolorosas (Figura 1), las que suelen presentar infección concomitante, se ubican frecuentemente en áreas de fricción y pliegues cutáneos<sup>5,6</sup>. En nuestra serie de casos el síntoma predominante en la mayoría de los pacientes fue la secreción axilar mal oliente presente en el 66.6%. El 100% de nuestros pacientes refería presentar una vesícula inicial, la que al momento de la consulta no estaba presente.

La enfermedad comienza en la adolescencia o inicio de la vida adulta principalmente en la segunda y tercera década de la vida<sup>6</sup>, en nuestro estudio pesquisamos que la edad promedio del diagnóstico era 44.3 años: tardío en comparación a los datos obtenidos en la literatura. Hemos atribuido esta diferencia a la confusión diagnós-



**Figura 1**

Enfermedad de Hailey-Hailey: masas vegetantes de mal olor en zona axilar bilateral.

tica que la enfermedad de Hailey-Hailey plantea, ya que la mayoría de los pacientes había sido diagnosticado y tratado por años como psoriasis inversa o por intertrigo candidiásico, en nuestro estudio la media en evolución correspondió a 8,6 años. Es habitual que el diagnóstico sea más bien tardío debido a la baja prevalencia de la enfermedad y su similitud con varias patologías dermatológicas más prevalentes.

En fases iniciales la acantólisis conducirá a la formación de fisuras suprabasales, y que ya en fases avanzadas, esta puede afectar a todo el espesor de la epidermis. La acantólisis puede conservarse como parcial, donde las células preservan parte de sus uniones intercelulares, lo que da lugar a la típica imagen de muro de ladrillo derrumbado<sup>7</sup>. La inmunofluorescencia directa e indirecta son siempre negativas, a diferencia de las enfermedades ampollares autoinmunes.

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad, lo principal es el control de los factores que producen la recurrencia y exacerbación de la enfermedad, es decir, tratar las infecciones secundarias y la inflamación de la zona comprometida<sup>8</sup>. El tratamiento específico es complejo, la mayoría de los pacientes son tratados con corticoides tópicos y sistémicos, y antibióticos sistémicos<sup>8,9</sup>.

En casos recalcitrantes se han reportado otras terapias beneficiosas como es el caso de los de la ciclosporina, toxina botulínica A y anticolinérgicos sistémicos como el glicopirrolato. Éstos últimos actúan inhibiendo la producción de sudor disminuyendo la colonización microbiana<sup>9</sup>.

En los casos refractarios, se pueden realizar procedimientos quirúrgicos y ablativos, como escisión seguida o no de autoinjerto, dermoabrasión, láser decolorante pulsado, láser CO<sub>2</sub> y erbio: YAG<sup>10, 11</sup> con buena respuesta clínica.

En nuestro caso, 66.6% de los pacientes fue tratado con terapia tópica y cursos cortos de antibióticos orales, presentando una adecuada respuesta clínica. Solo en un caso fue requerido el tratamiento con ciclosporina, presentando recidivas en forma importante, por lo que se planteó el uso de láser ablativo CO<sub>2</sub>, con el cual el paciente presentó buena respuesta.

La Enfermedad de Darier corresponde un trastorno autosómico dominante en el que se produce una alteración de la queratinización. El defecto genético con penetrancia alta se localiza a nivel del gen ATP2A2. La mayoría de los pacientes tienen una historia familiar bastante clara, aunque un 47% de éstos no tienen un familiar directo con esta enfermedad<sup>12</sup>.

Generalmente inicia entre la primera y segunda décadas de la vida, con peak de expresión en la pubertad<sup>12,13</sup>. En nuestro trabajo, el 83% de los pacientes se encontraba entre la primera y la segunda década de vida, la distribución de sexos fue a predominio femenino (2:1).

Se caracteriza por lesiones papulosas queratósicas, que confluyen formando placas parduscas de contornos irregulares, fragmentadas con superficie rugosa, seca, costrosa, pruriginosa que confieren a la piel un aspecto sucio y de olor desagradable debido a la maceración y proliferación bacteriana<sup>13,14,15</sup>. La pápula folicular es la lesión elemental característica. Las lesiones predominan en las regiones seboreicas, como la frente, cuero cabelludo, orejas, pliegues nasolabiales, tórax, espalda e ingles<sup>15</sup>. En nuestra casuística, el 100% de los pacientes presentó las pápulas foliculares agrupadas (Figura 2a), localizadas por orden de frecuencia, en tronco 66,7%, 16,7% en cuello y 16,7% en ingles. Lo que se correlaciona con la literatura donde el 80% de los pacientes presenta compromiso del tórax y del dorso.

El compromiso de la mucosa se presenta en un 15% y afecta a la mucosa oral, el paladar duro, el esófago, la vulva y el recto, como pequeñas pápulas blanquecinas, observándose mucosa en empedrado, en nuestra casuística ninguno de los pacientes presentaba estos hallazgos al examen físico, ni refería síntomas al interrogatorio dirigido.

**Figura 2a**

Enfermedad de Darier: pápulas foliculares agrupadas en el tórax.

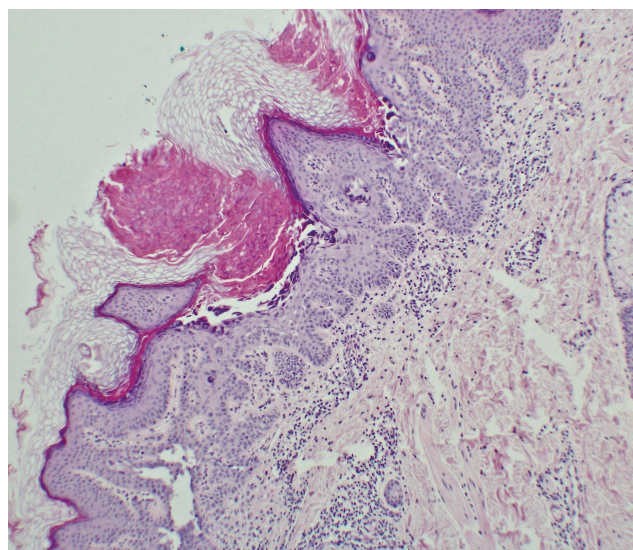
Las lesiones palmares incluyen: queratosis puntata (80%), pits palmares (80%), y maculas hemorrágicas (< 10%)<sup>15, 16</sup>. El 83.3% de nuestros pacientes presentaba compromiso de palmas y plantas, lo que era referido desde la infancia.

El compromiso ungueal se observa en el 60% de los pacientes con un adelgazamiento de la placa ungueal con melladura en “V” del borde distal, signo patognomónico de la enfermedad de Darier. Se pueden observar, además, bandas longitudinales blanquecinas y rojas, así como estrías longitudinales<sup>16</sup>. Las lesiones ungueales suelen ser la clave a la hora de hacer el diagnóstico de la enfermedad. En nuestra experiencia, el compromiso ungueal se presentó con una frecuencia mayor a la publicada en otras revisiones, dado que el 100% de nuestros pacientes presentaba la melladura en V en placa ungueal en al menos dos dedos.

La enfermedad sigue un curso crónico con exacerbaciones frecuentes, relacionadas muchas veces con la existencia de factores agravantes. La evolución promedio de la enfermedad fue de 8,1 años, pero debemos considerar que en nuestros pacientes teníamos un solo caso de una mujer adulta y los demás eran adolescentes, lo que explicaría por qué el curso de evolución tiene un promedio tan bajo.

Las enfermedades asociadas son infrecuentes, predominan los trastornos neurológicos (epilepsia, retraso mental, encefalopatía y atrofia cerebral) y manifestaciones psiquiátricas (trastornos del humor, depresión, esquizofrenia y psicosis maníaco depresiva)<sup>14,16</sup>.

El diagnóstico se basa en la clínica, los antecedentes familiares y en la realización de una biopsia de la piel, en la que suele encontrarse una epidermis disqueratósica, con hiperqueratosis, acantosis con hendiduras suprabasales y presencia de cuerpos redondos. En dermis se observa edema e infiltrado inflamatorio crónico mononuclear perivascular (Figura 2b).

**Figura 2b**

Disqueratosis con formación de cuerpos redondos y gránulos, acantosis suprabasal.

No existe ningún tratamiento curativo, pero para prevenir las crisis se indican las medidas generales, cremas humectantes, retinoides tópicos, emolientes con urea o ácido láctico para disminuir la hiperqueratosis y descamación, los que son considerados como la terapia tópica más efectiva. Los retinoides tópicos, como la tretinoína y el adapaleno se han utilizado en casos leves o localizados para reducir la hiperqueratosis y las lesiones papulares, pero son más irritantes y su eficacia no ha sido evaluada en ensayos clínicos<sup>16, 17</sup>.

En casos graves generalizados pueden usarse retinoides orales como la isotetrinoína dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, el beneficio es máximo al cabo de 2 a 3 meses. Sin embargo, se ha descrito que luego de suspender el tratamiento, las recurrencias de las lesiones son habituales<sup>17,18</sup>. En el caso de nuestros 6 pacientes, todos ellos estaban con tratamiento de isotetrinoína oral y con emolientes tópicos con adecuada respuesta clínica, es decir sin presencia de lesiones activas solo hiperpigmentación postinflamatoria. El uso de corticoides orales como de ciclosporina han evidenciado escasa respuesta clínica a

nivel internacional, en nuestra serie 2/6 pacientes presentan historia de haber sido tratado con pulsos de corticoides orales sin mejoría clínica por más de un año, con respecto a la ciclosporina sólo uno de seis pacientes había usado durante 6 meses sin efectos favorables.

En casos de resistentes al tratamiento convencional pueden usarse terapias como la dermoabrasión, la electrocirugía, la ablación con láser, la escisión quirúrgica o la terapia fotodinámica, aunque es frecuente la recurrencia posterior<sup>18</sup>.

Finalmente, la Enfermedad de Grover, también conocida como dermatosis acantolítica transitoria, la etiología de esta entidad aun no es de todo dilucidada, actualmente se considera que es una dermatosis autolimitada, adquirida y de origen no inmunológico<sup>19</sup>. Sin embargo, se sabe que parte de ella se debe a una oclusión de los conductos ecrinos llevando a acantólisis por acumulación de sustancias como sales minerales, ácido úrico, amoníaco, urea, anticuerpos y ácido láctico (componentes del sudor) en la epidermis. Se ha asociado con exposición solar, calor, hospitalizaciones prolongadas, dermatitis atópica, insuficiencia renal, trasplantes, tumores malignos y neoplasias hematológicas.

Esta entidad predomina en el sexo masculino con una relación 2-3:1 y es más común en la raza blanca. Tiene una mayor incidencia entre la sexta y séptima décadas de la vida<sup>19, 20</sup>. Estas relaciones no fueron encontradas en nuestro estudio ya que el promedio de edad fue de 47,6 años, siendo más frecuente en mujeres (dos tercios), nuestro equipo atribuye esta diferencia a la muestra reducida y al azar, ya que nuestra serie de casos cuenta solo con 3 pacientes, lo que es pequeño en comparación a las series de casos a nivel mundial.

Clínicamente se caracteriza por presencia de pápulas eritematosas, vesículas, pápulo-vesículas y pápulas queratósicas de alrededor de 3 mm de diámetros<sup>19, 21</sup>, predominan en el dorso en la zona interescapular y lumbar, así como en el pecho (89-99%) (Figura 3) generalmente afecta a áreas fotoexpuestas. En su forma diseminada afecta también las extremidades proximales (deltoides y muslos 35%) y el cuello en sus caras laterales (5%); las lesiones pueden evolucionar a placas costrosas<sup>19, 22</sup>. El prurito es de intensidad variable, está presente en la mayoría de los pacientes, y puede preceder a la aparición de las lesiones, este signo fue observado en el 66,6% de nuestros pacientes, 30% de ellos lo presento previo a las lesiones y el 70% concomitante.



**Figura 3**

Enfermedad de Grover: pápulas eritematosas queratósicas en tórax.

La mayoría de los pacientes tienen un curso autolimitado que dura de semanas a meses (43%). En un pequeño porcentaje las lesiones son persistentes incluso durante años (11%) y una menor proporción de pacientes presentan cuadros de repetición (5,5%)<sup>19,22</sup>. En nuestro caso el 66,6% refería una enfermedad recurrente y un 33,3% (caso 1) refería persistente, no tuvimos casos de enfermedad autolimitada.

En la biopsia se observa acantolisis con presencia de disqueratosis, se puede observar hiperqueratosis, acantosis y paraqueratosis. La dermis papilar se puede observar edematosa con infiltrado linfocítico perivascular<sup>23</sup>.

Se ha encontrado que la enfermedad de Grover coexiste con muchas otras dermatosis en el 11% de los casos; estos incluyen dermatitis de contacto alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto irritante y psoriasis, además se ha asociado a otras enfermedades no cutáneas<sup>24,25</sup>.

El tratamiento de la Enfermedad de Grover puede ser complicado<sup>24</sup>. La primera línea de tratamiento en casos leves consiste sólo en medidas generales y uso de corticoides locales. La segunda línea incluye retinoides, corticosteroides sistémicos y fototerapia<sup>24,25</sup>. En nuestro caso, el 100% de nuestros pacientes estaban utilizando terapia sistémica con isotetrinoína ya que todos llevaban más de un año presentando cuadros recurrentes e incluso una de nuestras pacientes (caso n°1) refería curso persistente de las lesiones.

**Tabla 4**

Resumen comparativo de enfermedades acantolíticas

	<b>Hailey-Hailey</b>	<b>Darier</b>	<b>Grover</b>
<b>Mutación</b>	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Enfermedad adquirida
<b>Localización mutación</b>	ATP2C1	ATP2A2	Etiología desconocida
<b>Edad de presentación</b>	2da y 3era década	Adolescencia (12- 20 años)	6ta y 7ma década
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Placas húmedas, malolientes, con erosiones, fisuras y ampollas flácidas en áreas de pliegue	Pápulas foliculares de color rojo rosado a marrón, que pueden confluir en placas en áreas seboreicas	Pápulas rosadas y papulo vesículas en el tronco, principalmente en áreas fotoexpuestas
<b>Compromiso ungueal</b>	Estriaciones blancas longitudinales	Adelgazamiento de la placa ungueal con melladura en “V”	No
<b>Compromiso palmo plantar</b>	No	Queratosis puntata, pits palmares, y maculas hemorrágicas	No
<b>Compromiso de mucosa</b>	Infrecuente	Pápulas blanquecinas: mucosa en empedrado	No
<b>Curso de la enfermedad</b>	Variable con remisiones y exacerbaciones con luz solar, calor, oclusión, sudor y colonización bacteriana	Crónica con exacerbaciones con luz solar, calor, oclusión, sudor y colonización bacteriana	Transitorio, en algunos casos es persistente
<b>Enfermedades asociadas</b>	No	Neuropsiquiátricas	Dermatitis atópica, insuficiencia renal, trasplantes, tumores malignos y neoplasias hematológicas
<b>Tratamientos</b>	Corticoides tópicos y sistémicos, y ATB orales	Retinoides tópicos Retinoides orales	Corticoide tópico, sistémico, retinoides y fototerapia

## Conclusión

Las enfermedades acantolíticas descritas afectan de manera sustancial la calidad de vida de los pacientes, la mayoría de estas patologías suele seguir un curso crónico y recurrente, la Tabla 4 expone sus características y distinciones. Se requiere un alto índice de sospecha clínica para considerarlo dentro de las opciones diagnósticas y así realizar oportunamente la biopsia cutánea, la que nos ofrece el diagnóstico definitivo. La correlación clínico-patológica es clave para llegar al diagnóstico, y de esa forma de poder instaurar un tratamiento oportuno y temprano para apoyar a estos pacientes. Dado que en nuestro país no existen estudios epidemiológicos sobre estas enfermedades acantolíticas, este sería el primer estudio en hacer una comparación con los hallazgos más frecuentes descritos en un hospital tipo I, base de la Red Asistencial del Servicio de Salud Metropolitano Centro (SSMC) y correlacionarlo con la literatura disponible.

## REFERENCIAS

1. Laguna A, Vilata J, Martín B. Dermatitis que cursan con acantólisis. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006;34(5):255-262
2. Wechsler J. Case no. 4. Bullous dermatosis. *Ann Pathol*. 2013;33(3):193-5
3. Tchernev G, Cardoso K. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey Disease): use of topical immunomodulators as a modern treatment option. *Rev Med Chile* 2011;139:633-637
4. Xing S, Wang Z, Liu S, Wu Y, Zhang S, Wang S. Three novel mutations of the ATP2C1 gene in Chinese families with Hailey-Hailey disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*
5. Engin B, Kutlubay Z, Çelik U, Serdaroglu S, Tüzün Y. Hailey-Hailey disease: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol* 2015;33:452-5
6. Raegan H, O'Reilly K, Ralson J, Hideko K, Jerome S. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). *Dermatology Online Journal*. 2010;16:14
7. Ohata C. Hailey-Hailey disease. *Cutis*. 2014;8: 33-4
8. Le Saché-de Peufelhoux L, Raynaud E, Bouchardeau A, Fraïtag S, Bodemer C. Familial benign chronic pemphigus and doxycycline: a review of 6 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:370-373

9. Remission of refractory benign familial chronic pemphigus (haileyhailey disease) with the addition of systemic cyclosporine. Varada S, Ramirez-Fort MK, Argobi Y, Simkin AD J Cutan Med Surg. 2015;19:163
10. Hochwalt PC, Christensen KN, Cantwell SR, Hocker TL, Otley CC, Brewer JD, et al. Carbon dioxide laser treatment for Hailey-Hailey disease: a retrospective chart review with patient-reported outcomes. Int J Dermatol. 2015; 54: 1309-14
11. 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- 558
12. Suryawanshi H, Dhobley A, Sharma A, Kumar P. Darier disease: A rare genodermatosis. J Oral Maxillofac Pathol. 2017;21(2):321
13. Hohl D, Mauro T, Görög J.P. Enfermedad de Darier y enfermedad de Hailey-Hailey, en Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., Dermatología, Edinburgo, Mosby, 2003: 823-828
14. Burge S.M., Wilkinson I.D. Darier-White disease: A review of the clinical features in 163 patients, J. Am. Acad. Dermatol., 1992, 27: 40-50
15. Goldsmith L.S., Baden H.P. Darier-White disease (keratosis follicularis) and acrokeratosis verruciformis, en Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F. et ál., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th edition, New York, McGraw-Hill, 2003: 523-600
16. Ramos L., Jaén M., Hidalgo Parra I., Kowalczuk A. et ál. Enfermedad de Darier, variedad segmentaria vs. nevo epidérmico disqueratósico acantolítico, Dermatol. Argent., 2003, 53: 175-178
17. Takagi A, Kamijo M, Ikeda S Darier disease. J Dermatol. 2016;43(3):275-9
18. Tracy M.K., Bahar F.F., Goldberg L.H., Friedman P.M. Treatment of Darier's Disease Using a 1,550-nm Erbium-Doped Fiber Laser, J. Cutan. Pathol., 2009, 36: 1001-1004
19. Weaver, J. y Bergfeld, W.F., "Grover disease (transient acantholytic dermatosis)", Arch Pathol Lab Med, 2009, 133: 1490-1494
20. Fernández-Figueras M, Puig, L, Cannata, P. et al., "Grover disease: a reappraisal of histopathological diagnostic criteria in 120 cases", Am J Dermatopathol, 2010, 32: 541-549
21. Quirk CJ, Heenan PJ. Grover's disease: 34 year on. Australas J Dermatol 2004; 45(2): 83-86
22. Parsons, J., "Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease): a global perspective", J Am Acad Dermatol, 1996, 35: 653-666
23. Davis MD, Dinneen AM, Landa N, Gibson LE. Grover's disease: clinicopathologic review of 72 cases. Mayo Clin Proc. 1999; 74(3): 229
24. Wiersma GL, Saavedra AP, Yang FC, Nandi TR, Levine D, Murphy GE. Pseudoherpetic grover disease: report of 2 cases and review of the literature. Am J Dermatopathol. 2014; 36(9): 746
25. Motaparathi K. Pseudoherpetic transient acantholytic dermatosis (Grover disease): case series and review of the literature. J Cutan Pathol. 2017;44(5):486-489