

Morbus Grover (transient acantholytic dermatosis)

Adamicová, K.¹, Fetisovová, Ž.²

¹Ústav patologickej anatómie a Konzultačné bioptické centrum diagnostiky kožných ochorení, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina.adamicova@jfmmed.uniba.sk

Súhrn

Morbus Grover, ochorenie známe v medicínskej literatúre pod názvom transient acantholytic dermatosis, je zriedkavé ochorenie, ktoré sa definuje ako primárna, získaná, akantolytická choroba s prevažne obmedzeným priebehom a neznámou etiológiou. Ochorenie môže byť diferenciálnym a diagnostickým problémom tak pre klinikov, ako aj pre patológov. V príspevku sa uvádza typický obraz makroskopický, histologický a prevažne histopatologická diferenciálna diagnostika. Príspevok má za cieľ pomôcť orientovať sa v bioptickej diagnostike morbus Grover voči podobným ochoreniam kože.

Kľúčové slová: Morbus Grover, transient acantholytic dermatosis, akantolytická choroba, svrbíace ochorenie, diferenciálna diagnostika

Abstract

Morbus Grover, in the medical literature known as transient acantholytic dermatosis, is a rare illness which is defined as a primary acquired acantholytic disease with mostly limited development and unknown etiology. This disease can present a differential and diagnostic problem both for clinical as well as pathological workers.

This contribution shows a typical macroscopic histological image and a prevalently histopathological differential diagnostic. The aim of the paper is to help the orientation in the bioptic diagnostics of Morbus Grover compared with similar skin diseases.

Key words: Morbus Grover, transient acantholytic dermatosis, pruriginous acantholytic disease, differential diagnostics

Definícia a klinické charakteristiky

Morbus Grover, (synonymá: *transient acantholytic dermatosis*, *persistent acantholytic dermatosis*, *papulózna akantolýza*, *d'alej MG*), je primárna, získaná, akantolytická choroba s obmedzeným priebehom a neznámou etiológiou [1]. Prvý raz bola opísaná v roku 1975 americkým dermatopatológom Ralphom Wier Groverom (1920 – 2008), ktorý pracoval vo Franklin Hospital v New Yorku [2]. Ide o spontánne ustupujúce a klinicky nejednoznačne diagnostikovateľné svrbíace ochorenie, ktoré trvá priemerne 2 mesiace (od 2 týždňov po cca 3 mesiace), no niekedy aj podstatne dlhšie, až niekoľko rokov. Vyskytuje sa v strednom a staršom veku (nad 40 rokov s vrcholom približne 60 rokov) [3, 4, 5]. Výnimočne býva opisované v detstve. Muži bývajú častejšie postihnutí ako ženy (3 : 1), dominantne sa vyskytuje u bielej rasy, u čiernej rasy iba výnimočne, ochorenie sa zväčša vyskytuje v zimných mesiacoch. Napriek názvu (transient) sa môže vyskytovať ako rekurentné ochorenie (persistent). Vývoj tzv. kaposi formných variceliformných erupcií je zriedkavý. Niekedy sa opisuje komplikácia vo forme kolonizácie *herpes simplex* vírusom [1]. Kožné lézie sú zvyčajne polymorfné, 1 – 3 mm veľké, erytematózne, jasnočervené papuly, vezikuly, či ekzematózne ložiská, tvoriace sa najčastejšie na chrbte,

hrudníku, stehnách [1]. Spravidla sú symetrické. Môžu sa vyskytnúť aj na sedacej časti a končatinách. Jednotlivými morfológickými elementami rozdielneho obrazu (v závislosti od prípadu) sú diskrétné sukulentné papuly s hladkým, keratotickým alebo krustóznym povrchom, príležitostne aj papulovezikuly a séropapuly [3, 6]. Dlane a plosky nie sú postihnuté. Arteficiálne traumatizácie sú spôsobené škriabaním pri silnom svrbení. Vyskytujú sa tiež pustulárne, bulózne, nummulárne, folikulárne, herpetiformné a zosteriformné varianty. Objavujú sa aj na slizničných povrchoch ako napr. na orálnych, nazálnych a laryngeálnych. V niektorých prípadoch sa vyskytujú po odoznení eflorescencií aj pozápalové pigmentové zmeny kože v mieste výskytu [1]. Klinicky variabilný obraz môže pripomínať diseminovaný folikulový ekzém, prurigo simplex subacuta, či morbus Darier [3]. MG iba zriedka robí zásadné problémy v klinickej diagnostike. Vyššie opísané znaky a symptómy skúsenému dermatológovi umožnia správnu diagnózu. Diferenciálno diagnostické rozpaky môže spôsobiť „Galli-Galli disease“. Ide o akantolytický variant Dowling-Degosovej choroby. Galli-Galli má podobné črty ako MG, postihuje najmä starších mužov v podobe malých, mierne keratotických, rôzne zafarbených papúl. Pri Dowling-Degosovej chorobe sú zoskupené fokálne a s retikulárnym

vzorom. Rozdiel medzi MG a Galli-Galli je tiež v distribúcii prejavov. Galli-Galli postihuje väčšie plochy tela, vyskytuje sa aj na rukách, sedacích partiách a na dolných končatinách [7].



Obr. 1 • Morbus Grover (*transient acantholytic dermatosis*). Lézie na predlaktí. Kožné lézie sú polymorfne, 0,5 – 1 cm veľké, erytematózne papuly. Exulcerácie sú sekundárne po traumatizácii škriabaním pre intenzívne svrbenie (zväčšenie 1x, vlastný materiál)

MG sa môže vyskytovať v spojení s leukémiou a lymfómom, ako aj s početnými solidnými nádormi. Opísaný je v súvislosti so svetlobunkovým karcinómom obličky, karcinómom obličkovej panvičky, močového mechúra, a prostaty. Existuje štúdia, v ktorej 25 % pacientov s prejavmi MG má zároveň nejakú formu malígneho ochorenia. Niekedy sa opisujú choroby ako svrab, obličkové ochorenia, peritoneálne dialýzy, orgánové transplantácie, ako aj transplantácie kostnej drene. Tieto ochorenia sa považujú za náhodné a nie dôležité pre patogenézu MG [1, 8].

Patogenéza a histologické charakteristiky

Patogenéza MG nie je kompletne preštudovaná a známa. Napriek tomu je známych niekoľko etiologických faktorov, ktoré vedú k diagnóze MG. Ide napr. o:

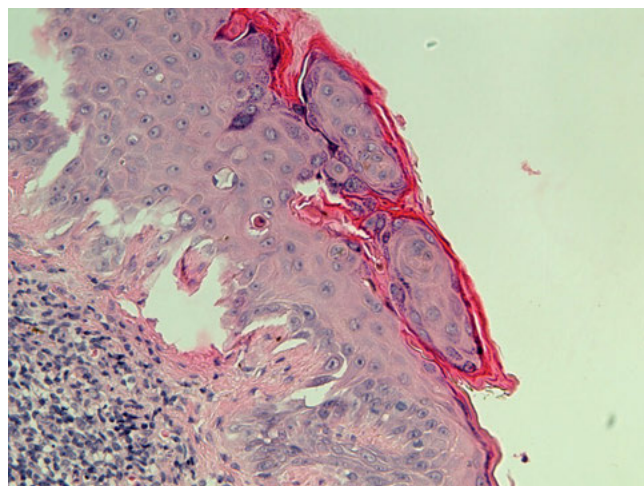
- expozíciu slnkom;
- excesívne horúce prostredie a potenie sa;
- ionizujúce žiarenie;
- nežiaduce účinky liekov.

MG a jej histopatologický prejav prechodnej akantolytickej dermatózy je známy ako následok intenzívneho slnenia. Lézie sú distribuované najmä v miestach vystavených slnečnému žiareniu. Podobne pobyt v horúcich lokalitách s výrazným potením prispieva k vzniku ochorenia. Pacienti pripútaní na lôžku či febrilní pacienti môžu byť tí, ktorí ochorejú aj na MG. Tieto pozorovania upozorňujú na možnú podobnú patogenézu MG s patogenézou vzniku potničiek. Uzavretie (oklúzia) potných vývodov a silné potenie môžu viesť k akantolyze, mechanizmom vysokej koncentrácie urey v pote. Novšie imunohistochemické štúdie nie všeobecne podporujú tento koncept patogenézy ochorenia, pretože febrilní pacienti mávajú niekedy postihnutie ekrinných

duktov, ktoré sa nazýva „*sudoriferous acrosyringeal acantholytic disease*“ a nejde o ochorenie typu MG. MG môže vzniknúť v súvislosti s používaním solárnych lúčov, slnečných kúpeľov, PUVA terapie, parných kúpeľov, horúcich vaní, či dokonca polyesterových bežeckých odevov. Napriek tomu treba zvažovať aj iné patogenetické faktory pri vzniku ochorenia, pretože výskyt MG je oveľa zriedkavejší, ako počet ľudí, ktorí sa vystavujú slnečnému žiareniu, alebo sa excesívne potia.

Ojedinelé práce opisujú vznik MG následkom rádioterapie z onkologických príčin. Je známych málo liekov, o ktorých sa hovorí v súvislosti so vznikom prechodných akantolytických zmien v koži. Uvažuje sa o sulfadoxin-pyrometamin, 2-chlorodeoxyadenosin, D-penicillamin, rekombinantný interleukín-4, cetuximab, ako aj indukčná chemoterapia pre allogénickú kostnú transplantáciu. Prítomnosť eozinofilov v dermálnom zápalovom infiltráte dovoľuje uvažovať o vplyve hypersenzitívnej reakcie. Sú známe aj ojedinelé prípady vzniku MG u pacientov s HIV infekciou [1, 5, 7]. Mnohí jedinci patria k sebastatickému kožnému typu.

Konštatným histopatologickým symptómom je ohraňovaná akantolýza epidermy. Akantolýza je príčinou suprabazálnej alebo subkorneálnej tvorby štrbín a v typických prípadoch je spravádzaná spongiózou, retikulárnou degeneráciou buniek epidermy alebo dyskeratózou. Histologický obraz môže variovať v závislosti od prípadu, podobne biopsia môže poskytovať rôzne nálezy u toho istého pacienta [5]. Akantolýza sa môže vyskytovať v štyroch základných histopatologických typoch, pripomínajúcich morbus Darier, morbus Hailey-Hailey, pemphigus vulgaris alebo spongiotickú dermatitídu [8].



Obr. 2 • Histopatologický obraz morbus Grover (*transient acantholytic dermatosis*). V bazálnej časti epidermy sú ložiskové akantolytické štrbiny, v stratum spinosum a v stratum granulosum pozorujeme dyskeratózu. V spodine je prevažne lymfocytový zápalový infiltrát. Asi v strede obrázka medzi zápalovými bunkami je zachytené mikroložísko inkontinentného melanínu, čo svedčí o poruche bazálnej vrstvy buniek epidermy (HE, obj. 20x, vlastný materiál)

Napriek histologickej podobe MG s morbus Darier a morbus Hailey-Hailey je zásadný rozdiel v neprítomnosti mutácie ATP2A2 génu u MG, teda u MG nejde o geneticky

viazanú poruchu, na rozdiel od morbus Darier. Čo sa týka priamej a nepriamej imunofluorescencie bývajú opísané iba rôzne nešpecifické zmeny, podobné ako u ochorení pripomínajúcich lupus erythematosus, pemphigus vulgaris a bulózný pemphigoid. Spomína sa nešpecifická granulárna pozitívita bazálnej membrány (C3), niekedy s kombináciou IgM. Tieto zmeny nie sú charakteristické iba pre MG. Pomocou PIF ani NIF sa zatiaľ nepodarilo dokázať špecifické protilátky pemphigového typu ani iné špecifické protilátky [1, 5, 7]. Imunohistochemické pozorovanie potvrdzujú redukcii alebo až absenciu desmozómov s cytoplazmatickou redistribúciou proteínov desmoplakínu I a II, plakoglobínu a desmogleínu. Redistribúcia a rozpustenie desmozomálnych úchyto (attachmentov) sa nachádza už v prvých štádiách vývoja MG. Typický obraz histopatologických zmien MG, ktoré predstavujú prechodnú akantolýzu epidermy, nachádzame aj v troch iných chorobách – morbus Darier, morbus Hailey-Hailey a pemphigus (vulgaris a foliaceus). Najčastejším diferenciálno-diagnostickým s MG je morbus Darier. Pri tejto chorobe v typických prípadoch je histologický obraz charakterizovaný hyperkeratózou, parakeratózou, akantózou a akantolýzou s prítomnosťou dyskeratózy (*corps ronds*). U morbus Hailey-Hailey je akantolýza viac vyznačená, menej sú prítomné dyskeratotické bunky. Tiež môžu byť zmeny vo folikulárnom epiteli. V ochoreniach podobných pemphigu nenachádzame dyskeratózu. Keď zhotovíme početné

vzorky z kože pacientov, môžeme pozorovať pestrejší obraz a výskyt spongiózy. Niekedy sú zachytené aj bully. V zápalovom infiltráte týchto ochorení sa vyskytujú rôzne početné eozinofily. Pacienti so „*sudoriferous acrosyringal acantholytic disease*“ majú histopatologický obraz podobný ako MG, ale aj akantolytické postihnutie povrchových častí ekrinných vývodov [1].

Ultraštruktúrálnej obraz v „*pemphigus – like*“ zóne vykazuje intradezmomálnu separáciu, málopočetné až absentujúce desmosómy a perinukleárnu agregáciu tonofilamentových zväzkov. V MG Darierovho typu je EL MI obraz podobný ako u morbus Darier [5].

Diferenciálna diagnóza

Klinicky je MG pomerne jednoducho odlišiteľný od morbus Darier, morbus Hailey-Hailey a pemphigu. Histopatologický obraz je však veľmi podobný, najmä ak sa vyšetrujú malé excízie tkaniva. V bežnej biopтической praxi patológ nachádza v excízii zvyčajne iba jednu či dve drobné lézie, v ktorých epiderme sa tvoria štrbinky. Jednoznačnú diagnózu MG v histopatologickom obraze vylučuje nález iba nešpecifických zmien ako je spongióza. Spongióza a akantolýza môžu supponovať MG. Histopatologickú diferenciálnu diagnostiku najčastejších podobných ochorení uvádzame v Tabuľke č. 1 a 2.

Tabuľka č. 1 • Podrobnejšia histopatologická diferenciálna diagnostika ochorení najčastejšie podobných morbus Grover (upravené podľa 1.)

	Morbus Darier	Morbus Hailey - Hailey	Pemphigus
Charakter lézií	Suprabazálna štrbina	Intraepitelové bully	Intraepitelové bully
Okolité epitel	Intaktný	Porušený	Intaktný
Postihnutie adnex	Áno	Nie	Áno
"Corps ronds"	Áno	Zriedka	Nie
Zápal dermy	Mononukleárny	Mononukleárny	Mononukleárny, eozinofily
PIF	negatívny	negatívny	pozitívny

Tabuľka č. 2 • Všeobecný prehľad diferenciálnej diagnostiky morbus Grover a podobných chorôb kože (voľne upravené podľa literatúry)

Morbus Grover	Niekedy na nerozoznanie od morbus Darier. Lézie sú malé, časovo obmedzené, nápadnejšia akantolýza.
Morbus Darier	Lézie väčšie, prítomnosť dyskeratózy, hyperkeratóza, parakeratóza, menej vyvinutá akantolýza.
Verrukózný dyskeratóm	Samostatná umbilikálna lézia s typickou papilárne usporiadanou štruktúrou.
Morbus Bowen	Nápadné bunkové atypie, atypické mitózy. Neprítomnosť "corpsronds" a "grains"
Morbus Paget	Väčšia atypia buniek, nádorové bunky sú bledé. Neprítomnosť monocelulárnej keratinizácie.
Carcinoma spinocellulare	Individuálna keratinizácia. Invázia epitelu do hĺbky, výrazná zápalová stromálna reakcia.
Keratoma senile	Dyskeratotické zmeny nenápadné, v kóriu výrazný zápalový infiltrát.
Pemphigus (vegetans)	Chýba dyskeratóza.
Morbus Hailey-Hailey	Menšia a menej typická dyskeratóza, zápalová reakcia výraznejšia.
Incontinentia pigmenti	Dyskeratóza menej charakteristická, v zápalovom infiltráte prítomné eozinofily.
Pľuzgiernaté formy erythrodermia ichthyosiformis congenita	Pľuzgiere subepidermálne, dyskeratotické zmeny menej výrazné.

Biopsia kože môže pomôcť rozlíšiť aj Galli-Galli chorobu od MG. Galli-Galli choroba vykazuje podobné predĺženia a interdigitujúce predĺženia „reteridges“, ako v Dowling-Degosovom ochorení. Tiež chýbajú akantolytické zmeny, ktoré sú typické pre MG [7].

Záver

Histopatologické určenie MG môže spôsobiť diferenciálno-diagnostické problémy najmä tým, že ide u nás o zriedkavé ochorenie, s ktorým sa väčšina biopikov

stretáva iba sporadicky. Problémom sú aj malé či minimálne vzorky, v ktorých nemusia byť zachytené typické charakteristiky MG. Nakoniec nevyhnutné pre správnu diagnózu je fungujúca spolupráca patológa s dermatológom, ktorý na základe anamnézy, klinického obrazu a symptómov ochorenia by mal pred biopickým vyšetrením supponovať uvedenú diagnózu MG, ktorú zaznačí do Sprievodného listu pre biopické vyšetrenie.

Literatúra

1. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's Pathology of the Skin. Vol 1. 4th ed. Elsevier Saunders. China 2012, 895 s. ISBN-13:978 1 4160 5649 2
2. Grover RW. Transient acantholytic dermatosis. Arch Dermatol. 1970; 101(4):426-434
3. Riemann H, High WA. Grover's disease (transient and persistent acantholytic dermatosis). *Up To Date*. February 12, 2016; <http://www.uptodate.com/contents/grover-disease-transient-and-persistent-acantholytic-dermatosis>.
4. Braun-Falco O, Plawig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Vydavateľstvo Osveta, s. r. o. Martin 2001, 1475 s. ISBN 80-8063-080-1
5. Elder EE. Lever's histopathology of the skin. 10nd ed., Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. Tokyo 2009, 1257 s. ISBN-10: 0-7817-7363-6
6. Streit M, Paredes BE, Braathen LR, Brand CU. Transitory acantholytic dermatosis (Grover disease) an analysis of the clinical spectrum based on 21 histologically assessed cases. Hautartz. 2000 Apr;51(4) 244-249.
7. Weaver J, Bergfeld WF. Grover disease (Transient acantholytic dermatosis). Arch of Pathol and Lab Med. 2009, 133(9): 1490-1494.
8. Zerbawski EJ, Cockerell CJ. Transitory acantholytic dermatosis, June 07, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/1124347-overview>