



## Malattia di Grover in paziente cardiotrapiantato

Valentina Nieswandt, Cristiana Gazzaniga

U.O. Medicina Interna, Ospedale Civile, Voghera (PV), Italia

---

### *Malattia di Grover in paziente cardiotrapiantato*

La malattia di Grover è una dermatosi transitoria a causa sconosciuta che clinicamente si manifesta come eruzione papulare della cute, pruriginosa e nella maggior parte dei casi autolimitante. Il sesso maschile e l'età avanzata sono fattori predisponenti; l'età media alla diagnosi è di circa 61 anni. Si localizza soprattutto a livello del tronco e dell'addome e, da un punto di vista istologico, è caratterizzata da discheratosi ed acantolisi.

L'insorgenza della malattia è stata descritta in pazienti affetti da insufficienza renale cronica, infezione da HIV, neoplasie ematologiche, chemioterapia e dopo trapianto di midollo osseo o di rene.

Descriviamo il caso di un paziente trapiantato di cuore in terapia immunosoppressiva che ha sviluppato malattia di Grover a distanza di venti anni. A nostra conoscenza, è il primo caso descritto in questo tipo di trapianto d'organo.

### *Grover disease in patient with heart transplant*

Grover disease is a transient acantholytic dermatosis, presenting as a papulovesicular rash of the upper trunk, generally among older white males; it is usually pruritic but self-limiting. Histologically is characterized by acantholytic pattern, and it has been associated with numerous disorders, including hematologic malignancies, chronic renal failure, HIV infection, chemotherapy, bone marrow or kidney transplant. Follow-up and treatment are often difficult to evaluate secondary to the spontaneous remittance and occasional fluctuant course of the disease. Grover disease's pathogenesis still remains unknown. Here we describe the case of a patient with sudden onset of Grover disease after 20 years of immunosoppressive treatment for heart transplantation.

---

## Introduzione

La malattia di Grover si manifesta tramite un'eruzione papulo-vescicolare di tipo monomorfo, è stata descritta per la prima volta nel 1970 da Ralph W Grover [1]. È una malattia acquisita di non comune riscontro; le quattro maggiori serie di casi pubblicate nella letteratura inglese descrivono una predilezione per il sesso maschile e per la razza Caucasica (rapporto maschi:femmine pari a 2.4:1) con un'età media alla diagnosi di 61 anni, sebbene tale disordine sia stato descritto in una fascia d'età compresa tra 22 e 100 anni. La caratteristica istologica di tale patologia è l'acantolisi focale, della quale sono stati descritti differenti *patterns* anotomo-patologici: pemfigo volgare-like nel 47%, Darier-like nel 18%, spongiotico nel 9%, pemfigo fogliaceo-like nel 9%, misto nel 9% e Hailey-Hailey-like nell'8%.

L'eziologia risulta sconosciuta, ma diversi Autori hanno correlato la malattia di Grover con l'esposizione ad elevate temperature e la sudorazione, specie nei climi caldi [2-4]. Altre cause scatenanti sono rappresentate dal ricovero a letto in ospedale, specie in associazione con uno stato febbrile, l'immunodeficienza, le neoplasie, incluse le leucemie ed i linfomi [5-12].

Il quadro clinico è caratterizzato da manifestazioni tipo papule, papule-vescicole e piccoli noduli, molti dei quali possono presentare escoriazione, presenti soprattutto a livello del tronco e della parte prossimale degli arti. La malattia di Grover è frequentemente associata ad altre malattie della pelle come vari tipi di eczema, psoriasi ed a condizioni post-attiniche della cute. La casistica della Mayo Clinic (n=28) mostra una risoluzione completa nel 43% dei casi, persistenza di malattia nell'11% e recidive ricorrenti nei restanti casi. A causa delle frequenti remissioni spontanee e occasionalmente del decorso fluttuante della malattia il *follow-up* e l'individuazione di un trattamento specifico sono spesso difficoltosi. Circa la metà dei pazienti affetti da malattia di Grover risponde positivamente a terapia con corticosteroidi topici, la somministrazione di corticosteroidi per via sistemica ha indotto risposta sostenute.

## Caso Clinico

Riportiamo il caso di un paziente maschio di 65 anni sottoposto a trapianto cardiaco per cardiomiopatia dilatativa nel 1988 da allora in terapia immunosoppressiva con Ciclosporina A, Azatioprina e Corticosteroidi. Nel 1997 veniva posta diagnosi di linfoma non-Hodgkin a localizzazione retroperitoneale con sierologia per virus Epstein-Barr negativa. Aveva pertanto ricevuto trattamento chemioterapico secondo schema CHOP (Ciclofosfamide, Adriamicina, Vincristina, Prednisone) con conseguimento di una risposta completa di malattia. I successivi controlli clinico-strumentali mostravano il perdurare di tale condizione. Nel 2009 il paziente veniva ricoverato presso la nostra Unità Operativa per indagare la comparsa di estese lesioni cutanee eritematose, presenti da circa un mese, inizialmente localizzate agli arti inferiori e successivamente diffuse al tronco associate a intenso prurito intermittente. All'esame obiettivo si riscontrava la presenza all'addome ed al tronco, di numerose lesioni di tipo papulo-vescicolare, di colorito rossastro tendenti, in alcune zone, al bruno (Figure 1-3). Gli esami ematochimici effettuati risultavano sostanzialmente nella norma; veniva riscontrato esclusivamente un alterato valore di creatinina pari a 2.76 mg/dl da riferire ad un quadro di insufficienza renale cronica causato dalla terapia immunosoppressiva con Ciclosporina A e prednisone e una positività per HCV, con una viremia pari a 814000 IU/ml. Le transaminasi risultavano nei limiti della norma in quadro di epatopatia cronica HCV correlata. Veniva quindi eseguita ricerca di crioglobuline plasmatiche risultate assenti. Il paziente veniva pertanto sottoposto a biopsia cutanea delle lesioni. L'esame istologico condotto sul materiale prelevato evidenziava un quadro di: "[...]Dermatite acantolitica compatibile con malattia di Grover" (Figura 4). Il paziente veniva quindi dimesso al domicilio e avviato ad un *follow-up* ambulatoriale; a distanza di due mesi circa dalla diagnosi la manifestazione cutanea regrediva spontaneamente.

## Discussione

La malattia di Grover è una dermatosi ad eziologia sconosciuta autolimitantesi, non familiare, non immunomediata. Da un punto di vista clinico è caratterizzata dalla comparsa improvvisa di un *rash* cutaneo pruriginoso di tipo papuloso, vescicolare o cheratosico. Caratteristicamente le manifestazioni cutanee si presentano soprattutto al tronco ed alla parte più prossimale degli arti, anche se sono riportate localizzazione a livello delle cosce e del collo [13]. Le lesioni sono istologicamente polimorfe e

mostrano quadri di discheratosi o di acantolisi. Da un punto di vista clinico la malattia è di solito transitoria, risolvendosi spontaneamente entro poche settimane, anche se le lesioni possono recidivare per anni: questa condizione viene denominata come “ dermatosi acantolitica persistente” [14]. La malattia di Grover si associa nell’11% dei casi ad altre patologie dermatologiche che includono l’eczema seborroico, le dermatiti allergiche da contatto, la dermatite atopica, le dermatiti da contatto con irritanti e la psoriasi. La diagnosi differenziale va effettuata con diverse situazioni cliniche come la dermatite herpetiforme, l’eruzione papulosa da farmaci, morsi da artropodo, la pitiriasi rosa papulare e la sifilide secondaria.

Sebbene la causa non sia conosciuta, sono stati descritti dei fattori precipitanti e delle associazioni con alcuni quadri clinici. Tra i primi vanno annoverati l’esposizione al sole, il calore, l’esercizio fisico ed il sudore, oltre alle radiazioni ionizzanti, al trattamento con 2-chlorodeoxyadenosina e ribavirina, interleuchina 4 e D-penicillamina [15-16]. Tra le malattie sistemiche, la malattia di Grover è stata osservata in associazione a casi di insufficienza renale, infezione da HIV, chemioterapia, neoplasie, incluse le leucemie ed i linfomi nell’8% dei casi [7, 17].

Insorgenza di malattia di Grover è stata osservata anche in pazienti in trattamento dialitico per insufficienza renale cronica. Alcuni di questi erano già stati sottoposti a trapianto ed erano in trattamento immunosoppressivo. In altri pazienti invece la malattia era regredita spontaneamente dopo trapianto di rene [18].

Altri casi di malattia di Grover sono stati descritti dopo trapianto di midollo osseo [19-20].

Quello che presentiamo è il primo caso descritto in un paziente che ha ricevuto trapianto di cuore. Sebbene questa associazione potrebbe essere fortuita, il fatto che la malattia di Grover spesso si presenti in paziente immunosoppressi suggerisce che l’immunosoppressione, sia essa di tipo iatrogeno o no, possa essere un fattore favorente lo sviluppo della malattia.

In conclusione, la malattia di Grover dovrebbe essere considerata nella diagnostica differenziale delle malattie della pelle che si sviluppano dopo trapianti, alcune delle quali risultano potenzialmente molto pericolose, in quanto di possibile natura neoplastica.

## **Figure**



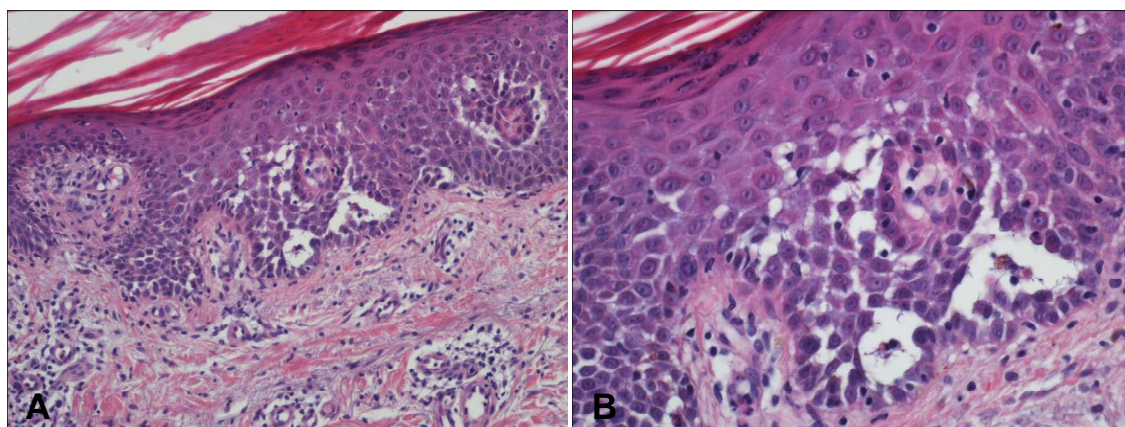
**Figura 1. Localizzazione di malattia di Grover a livello addominale.**



**Figura 2. Localizzazioni a livello del III inferiore della coscia.**



**Figura 3. Localizzazioni a livello del III superiore della coscia.**



**Figura 4. Quadro istologico da biopsia cutanea: A) a carico dell'epitelio, acantolisi soprabasale e conseguente formazione di fissurazioni; inoltre nel derma sparso infiltrato linfocitario; B) a maggiore ingrandimento si evidenziano cheratinociti acantolitici.**

### **Bibliografia**

1. Grover RW. Transient acantholytic dermatosis. *Arch Dermatol* 1970;101:426-434.
2. Heaphy MR, Tucker SB. Benign papular acantholytic dermatosis. *Arch Dermatol* 1976;112:814-821.
3. Gisslen H, Mobacken H. Acute adult-onset Darier-like dermatosis. *Br J Dermatol* 1978;98:217-220.
4. Simon RS, Bloom D, Ackerman AB. Persistent acantholytic dermatosis. A variant of transient acantholytic dermatosis (Grover disease). *Arch Dermatol* 1976;112:1429-1431.
5. Grover RW, Rosenbaum R. The association of transient acantholytic dermatosis with other skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:253-256.
6. Streit M, Paredes B. Transitory acantholytic dermatosis (Grover disease). An analysis of the clinical spectrum based on 21 histologically assessed cases. *Hautarzt* 2000;51:244-249.
7. Davis MD, Dineen AM. Grover's disease: clinicopathological review of 72 cases. *Mayo Clin Proc* 1999;74:229-234.
8. Hu CH, Michael B. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). A skin disorder related to heat and sweating. *Arch Dermatol* 1985;121:1439-1441.
9. Horn TD, Groleau GE. Transient acantholytic dermatosis in immunocompromised febrile patients with cancer. *Arch Dermatol* 1987;123:238-240.
10. Quarterman MJ, Davis LS. Transient acantholytic dermatosis in a postoperative febrile patient. *Int J Dermatol* 1995;34:113.
11. Yaffee HS. Possible dysglobulinemia and Grover's disease. *Arch Dermatol* 1981;117:3.
12. Guana A, Cohen P. Transient acantholytic dermatosis in oncology patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1703-1709.
13. Chalet M, Grover R. Transient acantholytic dermatosis. A reevaluation. *Arch Dermatol* 1972;113:431-435.
14. Simon R, Bloom D. Persistent acantholytic dermatosis: A variant of transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). *Arch Dermatol* 1976;112:1429-1434.
15. Cohen PR, Kurzrock R. Transient acantholytic dermatosis after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Acta Derm Venereol* 1977;77:412-413.
16. Antunes I, Azevedo F. Grover's disease secondary to ribavirin. *Br J Dermatol* 2000;142:1257-1258.
17. Quirk CJ, Heenan PJ. Grover's disease: 34 years on. *Australas J Dermatol*. 2004;45:83-86.
18. Casanova J, Pujol R. Grover's disease in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:1029-1033.
19. Bolanos-Meade J, Anders V. Grover's disease after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2007;13:1116-1117.
20. Boutli F, Voyatzki M. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease) in a renal transplant patient. *J Dermatol* 2006;3:178-181.