

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Ε. ΠΑΤΣΟΥΡΗΣ

**ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΑΡΟΔΙΚΗΣ ΑΚΑΝΘΟΥΤΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑΣ.
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ**

Διδακτορική Διατριβή

**ΧΑΡΙΣΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ**

Αθήνα 2013

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	σελ. 5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	10

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΝΟΣΟΣ GROVER	13
• ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	14
• ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	17
• ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ	18
• ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ/ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	20
• ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	23
• ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ	27
• ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ	30
• ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ	33
• ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ	34
• ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ	34
• ΔΕΡΜΑΤΟΣΚΟΠΗΣΗ	35
• ΘΕΡΑΠΕΙΑ	35
2. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΠΑΡΟΜΟΙΑ ΚΛΙΝΙΚΟ-ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ GROVER	
2-1. ΠΕΜΦΙΓΑ	37
• ΚΟΙΝΗ	38
• ΦΥΛΛΩΔΗΣ	39
2-2. ΝΟΣΟΣ DARIER	41
2-3. ΝΟΣΟΣ HAILEY-HAILEY	43
2-4. ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΕΞ ΕΠΑΦΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ	45
3. ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΕΧΟΥΝ ΕΡΕΥΝΗΘΕΙ ΣΤΑ ΑΝΩΤΕΡΩ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	
3-1. LANGERHANS ΚΥΤΤΑΡΑ	47
3-2. ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ	52
3-3. ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ	60
3-4. ΒΑΣΕΟΦΙΛΑ	64

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ	67
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	72
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	101
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΕΙΚΟΝΩΝ	111
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	121
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	123
SUMMARY	127
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	131

*Στους γονείς μου,
Στη Δάφνη και την Ηλέκτρα*

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Επώνυμο : ΧΑΡΙΣΗ
Όνομα : ΧΡΙΣΤΙΝΑ
Όνομα πατρός : ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ
Όνομα μητρός : ΗΛΕΚΤΡΑ
Ημερομηνία γέννησης : 31-10-1966
Τόπος γέννησης : ΑΘΗΝΑ
Υπηκοότητα : ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΣΠΟΥΔΕΣ-ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Απόφοιτος του Αμερικανικού Κολλεγίου Ελλάδος “Pierce College” με βαθμό “Άριστα” 1984
- Απόφοιτος της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό “Λίαν Καλώς” 1993
- Γενικός Ιατρός σε υπηρεσία υπαίθρου 12/1993-1/1995
Γενικό νομαρχιακό νοσοκομείο Σητείας και γενικό νομαρχιακό νοσοκομείο Ιεράπετρας, Κρήτη
- Ειδικευόμενη στην Παθολογική Ανατομική 1/1995-1/1996
Τμήμα ιστοπαθολογίας δέρματος, Παθολογική Ανατομική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- Ειδικευόμενη στην Παθολογία 4/1996-8/1997
Γενικό Νομαρχιακό νοσοκομείο Θηβών
- Μεταπτυχιακός συνεργάτης 8/1997-12/1997
Τμήμα ιστοπαθολογίας δέρματος, Παθολογική Ανατομική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- Ειδίκευση στη Δερματολογία 1/1998-12/1999
Τμήμα Δερματολογίας «401» Γενικό Στρατιωτικό νοσοκομείο Αθηνών
- Υποειδίκευση στην Ιστοπαθολογία Δέρματος 1/2000-5/2001
Ackerman Academy of Dermatopathology, New York
- Κλινική παρακολούθηση 1/2002-3/2002
Τμήμα Δερματολογίας, NYU Medical Center
- Μεταπτυχιακά στην Ιστοπαθολογία Δέρματος 8/2003-9/2004
Τμήμα Ιστοπαθολογίας δέρματος, UTSW Medical Ctr at Dallas

- Ειδίκευση στη Δερματολογία 11/2004-5/2006
Νοσοκομείο “Ανδρέας Συγγρός”, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΡΓΑΣΙΑ

- Ειδικευμένη Δερματολόγος 9/2007-9/2010
Τοπική μονάδα υγείας, ΙΚΑ-ΕΤΑΜ Δραπετσώνας
- Επιστημονικός συνεργάτης 9/2007-σήμερα
Βιοκλινική Αθηνών
- Ιδιωτικό δερματολογικό ιατρείο 7/2007-σήμερα
Κλινική και αισθητική δερματολογία, δερματοχειρουργική
- Επιστημονικός συνεργάτης 9/2008-σήμερα
Ευρωκλινική Αθηνών

ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ-ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΑ

- A.C.L.S. (advanced cardiac life support) 1997
- Τίτλος ιατρικής ειδικότητας Δερματολογίας-Αφροδιστιολογίας 2007

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- Summer school of Dermatopathology, 1st part, EADV, Ghent 11-15/7/2005
Summer school of Dermatopathology, 2nd part, EADV, Ghent 10-14/7/2006

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Συμμετοχή με ομιλία στο εκπαιδευτικό σεμινάριο: « η διάγνωση του κακοήθους μελανώματος», κλινικοπαθολογική συσχέτιση σε επιλεγμένα περιστατικά. 6/2005

2. Ομιλία στην ΕΔΑΕ, στο βήμα ειδικευομένων με θέμα: «Σάρκωμα Kaposi. Ανασκόπηση και νεότερα δεδομένα». Κλινική εικόνα-αιτιοπαθογένεια 12/2005
3. Συμμετοχή με ομιλία στο 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υποειδικοτήτων στη Δερματολογία: «Δερματοπαθολογία: Ιστορική αναδρομή και διαφορετικές προσεγγίσεις». 9/2009
4. Συμμετοχή με ομιλία στο 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μελανώματος: «Σπίλος Spitz και σπίλοι οριακής βιολογικής συμπεριφοράς». 1/2011
5. Διαρκής συμμετοχή σε πλειάδα συνεδρίων και εκπαιδευτικών συναντήσεων της AAD, EADV, ISDS, της Ελληνικής Δερματοχειρουργικής Εταιρείας, κ.α.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Do clinical images alter the histopathologic diagnosis of melanocytic lesions? Lin R, Racette AJ, Ladd DJ Jr, Charissi C, Cockerell CJ, Way BV. Poster presentation, AAD summer meeting, July 2004.
2. Apparent reactivation of a fibrohistiocytic proliferation with features of Dermatofibroma and Dermatomyofibroma following systemic immunosuppression. High WA, Charissi C, Cruz PD Jr, Ehrig T, Cockerell CJ. Poster presentation, ASDP annual meeting, October 2004.
3. Cutaneous congenital plexiform cellular schwannoma: a simulant of malignant peripheral nerve sheath tumor of childhood-a case report and literature review. Matthews MR, Raj J, Charissi C, Cockerell CJ. Poster presentation, ASDP annual meeting, October 2004.
4. Urticaria of autoimmune etiology: treatment with low dose cyclosporine-A. Katsarou A, Boubouka C, Charissi C, Kedikoglou S, Kalogeromitros D. Poster presentation, EADV annual meeting, October 2006.
5. Waardenburg syndrome combined with seizures. Zouridaki E, Charissi C, Zakopoulou N. Poster presentation, EADV annual meeting, October 2006.

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Ackerman AB, Walton NW III, Jones RE, Charissi C. “Hot Comb Alopecia”/ “Follicular Degeneration Syndrome” in African-American women is traction alopecia. *Dermatopathology: Practical & Conceptual* 2000; 6(4): 320-36.
2. Charissi C, Gottlieb GJ, Ackerman AB. Pityriasis rosea gigantea or pityriasis rosea concurrent with erythema annulare centrifugum? *Dermatopathology: Practical & Conceptual* 2001; 7(3): 270-73.
3. Charissi C, Ackerman AB. Traction alopecia in African women and in descendants of them: A critique in historical perspective. *Dermatopathology: Practical and Conceptual* 2003; 9(4): available from *Derm101.com*.
4. Rigopoulos D, Gregoriou S, Charissi C, Kontochristopoulos G, Kalogeromitros D, Georgala S. Tacrolimus ointment 0.1% in pityriasis alba: an open-label, randomized, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006 Jul; 155(1):152-5.
5. Rigopoulos D, Charissi C, Belyayeva-Karatza Karatza Y, Gregoriou S. Lacquer Nail. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006 Oct; 20(9):1153-4.
6. Gregoriou S, Rigopoulos D, Charissi C, Agiasofitou E, Nikolakis G, Kontochristopoulos G. Transgrediens et progrediens palmoplantar keratoderma (Greither disease) and confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud in the same patient: a coincidental finding? *Pediatr Dermatol*. 2008 May-Jun;25(3):405-6.
7. Gregoriou S, Trimis G, Charissi C, Kalogeromitros D, Stefanaki K, Rigopoulos D. Cutaneous granulomas with predominantly CD8(+) lymphocytic infiltrate in a child with severe combined immunodeficiency. *J Cutan Med Surg*. 2008 Sep-Oct;12(5):246-8.
8. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos P, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose Ciclosporine-A. A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2011 Jan; 91(1):50-4.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

Resolving quandaries in Dermatology, Pathology and Dermatopathology, volume two.
A.B.Ackerman, Ardor Scribendi (eds) 2001.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ-ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΒΙΒΛΙΩΝ

1. Γενικές αρχές και κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 19^η έκδοση (εκδόσεις Παρισιάνου) 2^η ελληνική έκδοση.
Davidson's principles and practice of medicine
2. Harrison εσωτερική παθολογία. Συνοδό εγχειρίδιο 16^η έκδοση (εκδόσεις Παρισιάνου)
3. Koumar Cotran and Robbins. Robbins βασική παθολογική ανατομική 7^η έκδοση (εκδόσεις Παρισιάνου)
4. Diseases of the skin, a color atlas and text. W. Cox, Mosby eds. Εκδόσεις Παρισιάνου.
5. Differential diagnosis in dermatology. Elewski BE, Hughey LC, Parsons ME. Elsevier-Mosby (eds) 2005.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή για τη νόσο Grover στηρίχθηκε στην εις βάθος μελέτη ιστολογικού υλικού στη διάρκεια μιας δεκαετίας. Η νόσος εντοπίστηκε για πρώτη φορά το 1970 από τον R.W. Grover και παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία, τόσο στην κλινική της εκδήλωση όσο και στην ιστολογική της εικόνα. Η διαφορετική έκφραση της νόσου ανάλογα με τον ασθενή, οι διακυμάνσεις της κλινικής πορείας της και η ανθεκτικότητα στη θεραπεία αποτέλεσαν το έναυσμα για την περαιτέρω διερεύνηση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της και οδήγησαν στην απόφαση να αποτελέσει το αντικείμενο της διδακτορικής μου διατριβής που εκπονήθηκε στο Πανεπιστήμιο Αθηνών, με επιβλέπουσα την καθηγήτρια κ. Κυριακή Αρώνη.

Η ολοκλήρωση μιας διαδικασίας που εξ ορισμού αποτελεί κομβικό σημείο στην επιστημονική και προσωπική ζωή κάθε μελετητή, είναι αναμφίβολα ένας λόγος ικανοποίησης, αλλά και αφορμή για ενδοσκόπηση και αναπροσανατολισμό. Είναι η ολοκλήρωση μιας επίπονης και εν πολλοίς μοναχικής διαδικασίας που οδηγεί τον μελετητή σε αναμέτρηση με το υλικό του, την επιστήμη, αλλά και τον εαυτό του. Ταυτόχρονα, είναι η στιγμή που μπορεί κανείς, σε σχετική απόσταση από το γεγονός και επομένως, με τη νηφαλιότητα που αυτή επιτρέπει, να ταξινομήσει νοητά ό,τι προηγήθηκε και να αποδώσει τα δέοντα.

Σε αυτό το πλαίσιο, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους μου έδωσαν την ευκαιρία και τις δυνατότητα ώστε να ολοκληρώσω αυτή την προσπάθεια.

Ευχαριστώ από καρδιάς την κ. Αρώνη για τη συμβολή της στην επιλογή του θέματος, τις καίριες καθοδηγητικές υποδείξεις της, την παραχώρηση πλήθους στοιχείων από το επιστημονικό της αρχείο και τις χρήσιμες παραινέσεις της σε όλα τα στάδια της έρευνας. Χωρίς την υποστήριξή της, συχνά πέρα από το ακαδημαϊκό περιβάλλον, το αποτέλεσμα δεν θα ήταν το ίδιο.

Τον Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής κ. Ευστράτιο Πατσούρη καθώς και τον ομότιμο καθηγητή κ. Παναγιώτη Δάβαρη γιατί με τίμησαν με την ανάθεση διδακτορικής διατριβής και μου παρείχαν κάθε ηθική και υλική υποστήριξη.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον καθηγητή Εμμανουήλ Αγαπητό για την βοήθειά του σε όλα τα στάδια της έρευνας.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω με θέρμη τον αναπληρωτή καθηγητή Νικόλαο Καβατζά που συνέβαλε ουσιαστικά σε καίρια στάδια της έρευνας, καθοριστικά για τα συμπεράσματα στα οποία αυτή κατέληξε.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τις παρασκευάστριες του Παθολογικού Ανατομείου για τη βοήθειά τους στην πραγματοποίηση των ανοσοϊστοχημικών χρώσεων.

Ολοκληρώνοντας τον πρόλογό μου, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου για την κατανόηση που έδειξε σε όλο το διάστημα της προετοιμασίας. Η αγάπη τους αποτέλεσε σταθερή πηγή έμπνευσης και μου εξασφάλισε

συνθήκες ηρεμίας σε μια ιδιαίτερα απαιτητική εποχή. Ελπίζω πως το αποτέλεσμα θα τους δώσει χαρά.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΑΚΑΝΘΟΥΛΥΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ (ΝΟΣΟΣ GROVER)

Η παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια περιγράφηκε για πρώτη φορά από το δερματολόγο RW Grover¹ το 1970 στη Νέα Υόρκη. Ο Grover περιέγραψε 6 ασθενείς με μια αυτοπεριοριζόμενη, πρωτίστως ακανθολυτική νόσο. Χαρακτηριστικό της νόσου ήταν οι κνησμώδεις διακριτές βλατίδες και βλατιδοφουσαλίδες, οι οποίες εντοπιζόνταν κυρίως στον κορμό και συνοδεύονταν από διαλείποντα έντονο κνησμό. Το εξάνθημα παρουσιαζόταν κατά την αλλαγή των εποχών και διαρκούσε μερικές εβδομάδες. Βιοψίες από αυτούς τους ασθενείς αποκάλυψαν εστίες ακανθόλυσης, ενός ιστολογικού ευρήματος που μέχρι τότε συνόδευε παθήσεις με πολύ διαφορετική κλινική εικόνα. Λόγω του αυτοπεριορισμού της νόσου, ο Grover της έδωσε το όνομα «παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια». Το 1972 παρουσιάστηκε το πρώτο περιστατικό της νόσου στην Ευρώπη² Στα επόμενα χρόνια, στα άρθρα που δημοσιεύτηκαν, αναφέρθηκαν και περιπτώσεις στις οποίες η νόσος συχνά δεν είχε παροδική μορφή, γι' αυτό θεωρήθηκε πιο δόκιμη η ονομασία «νόσος Grover».^{4,6,7,11}

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες όπως η ηλιακή και η ιονίζουσα ακτινοβολία, λοιμώξεις (malassezia, Demodex), μη ειδικές φλεγμονές, συμμετοχή των ακροσυριγγίων, θερμότητα και μη ελεύθερη έκφραση υποενοτήτων χολινεργικών υποδοχέων.

Η νόσος παρουσιάζει ποικιλομορφία τόσο κλινικά με εμφάνιση από μεμονωμένες βλατίδες έως συρρέουσες πλάκες και οζίδια, όσο και ιστοπαθολογικά, με εικόνες τόσο αμιγώς ακανθολυτικών νοσημάτων (πέμφιγα, νόσος Darier, νόσος Hailey-Hailey) όσο και δερματίτιδας. Επιπλέον, τα υποκειμενικά συμπτώματα των ασθενών διαφέρουν (από καθόλου έως έντονο κνησμό) και η πορεία της νόσου μπορεί να είναι παροδική εξανθηματική, επίμονη κνησμώδης ή χρόνια ασυμπτωματική.

Το γεγονός της ποικιλομορφίας της νόσου σε όλα τα επίπεδα (κλινική και ιστολογική εικόνα, πορεία νόσου), της ασαφούς αιτιοπαθογένειάς της και της έλλειψης εργασιών όσον αφορά τον παθογενετικό μηχανισμό της, μας οδήγησε στη λεπτομερή μελέτη και καταγραφή τόσο των ιστολογικών όσο και των ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων, με στόχο την προσέγγιση του παθογενετικού μηχανισμού της νόσου.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Κνησμώδες εξάνθημα που ποικίλλει, τόσο στην έκταση όσο και στην υποκειμενική αίσθηση του κνησμού. Το εξάνθημα αποτελείται από ερυθρές, ερυθροκαφεοειδείς ή στο χρώμα του δέρματος βλατίδες με ομαλή ή υπερκερατωσική όψη,^{4,6,8} βλατιδοφυσαλίδες,⁷⁵ εκζεματοειδείς πλάκες^{3,5,7} ή ακόμα και οζίδια. Οι μεμονωμένες βλάβες μπορεί να θυμίζουν αυτές της νόσου του Darier,⁴ πολύ μικρές σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις⁹ ή ακόμα και μικρά βασικοκυτταρικά καρκινώματα.¹⁰ Το μεγεθός τους είναι 1-3mm, αν και ενδέχεται να φθάσουν έως και 1cm.^{6,11,12} Συνήθως οι βλάβες είναι διακριτές και πιο σπάνια συρρέουσες, ενώ ποικίλλουν σε αριθμό από ελάχιστες έως πολυάριθμες. Λόγω του συχνά έντονου κνησμού, ενδέχεται να συνυπάρχει διάβρωση και εφελκιδοποίηση των βλαβών.

Η συνήθης εντόπιση είναι στον κορμό, με προσβολή του πρόσθιου τμήματος του θώρακα και του κάτω και πλάγιου θωρακικού τοιχώματος, του ανώτερου τμήματος της ράχης και της οσφύος. Όταν το εξάνθημα είναι εκτεταμένο μπορεί να επεκταθεί στον αυχένα και στα εγγύς άκρα.^{4,12,13} Σπανίως υπάρχει εντόπιση στο τριχωτό⁴, στη στοματική κοιλότητα (όπου μοιάζουν με άφθες),^{14,15} στα γεννητικά όργανα και στους βλεννογόνους^{13,17}, ενώ δεν προσβάλλουν τις παλάμες και τα πέλματα.

Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί κατά περιοχές. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εντοπισμένης ή μονόπλευρης εμφάνισης των βλαβών σε κάτω άκρα^{18,19} ή σε πόδι ασθενούς με ημιπάρεση,²⁰ κατά μήκος των γραμμών του Blaschko,^{21,22} καθώς και γραμμοειδής²³ και ζωστηροειδής ανάπτυξή τους μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών.¹⁶ Επίσης έχουν περιγραφεί περιπτώσεις με εστιασμένη εντόπιση στο πρόσωπο^{3,24} ή τον αυχένα.¹³

Τα γενικά συμπτώματα συνήθως απουσιάζουν από την κλινική εικόνα. Ο κνησμός ποικίλλει σε ένταση στους περισσότερους ασθενείς, ενώ πολλές φορές της εμφάνισης του εξανθήματος μπορεί να προηγηθεί έντονος κνησμός.⁶ **Η υποκειμενική αίσθηση του κνησμού μπορεί να είναι δυσανάλογη με την έκταση του εξανθήματος κλινικά.**^{4,10} Αυτό επιβεβαιώνεται από την περίπτωση ασθενούς που είχε μόνο κνησμό, χωρίς εξάνθημα, προσθέτοντας έτσι την παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια στη λίστα με τις “αόρατες” δερματίτιδες, στις οποίες για να τεθεί διάγνωση είναι απαραίτητη η βιοψία δέρματος.²⁵ Στις περισσότερες περιπτώσεις ο κνησμός είναι ήπιος^{26,13} ή ακόμα και ανύπαρκτος,^{4,27,28} ενώ η απουσία κνησμού έχει παρατηρηθεί στο 38% των ασθενών με καρκίνο και νόσο του Grover.²⁸

Πολλές περιπτώσεις είναι παροδικές, ενώ άλλες είναι επίμονες με διάρκεια έως και 17 χρόνια.^{6,26,29-31} Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις με κυκλική πορεία (εξάρσεις και υφέσεις),³² με χαρακτηριστικό παράδειγμα την περίπτωση ασθενούς με πρώτη εμφάνιση το 1954 και επόμενη υποτροπή το 1972.³³ Η έκταση και η σοβαρότητα του εξανθήματος μπορεί να αυξομειώνεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.²⁶

Οι Mokni και συνεργάτες²⁹ μετά από συγκέντρωση της σχετικής βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι οι επίμονες και πιο χρόνιες περιπτώσεις αναφέρονται συνήθως σε άνδρες και εντοπίζονται κυρίως στον κορμό.^{29,34,35} Σε αντίθεση, οι επίμονες περιπτώσεις που αφορούν γυναίκες εντοπίζονται κυρίως στα γεννητικά όργανα.³⁶⁻³⁹

Οι κλινικές παραλλαγές είναι πολυάριθμες και ποικίλλουν. Έχει περιγραφεί πομφολυγώδης παραλλαγή^{40,41} με θετικό σημείο Nikolski και ιστολογική εικόνα είτε κοινής είτε φυλλώδους πέμφιγας.^{17,42} Σε μια άτυπη κλινική εμφάνιση, μπορεί να μοιάζει με δερματοφυτία, με μεγάλες ερυθρηματο-λεπιδώδεις πλάκες με φυσσαλιδώδη όχθο.^{5,43} Σπανίως η νόσος συνοδεύεται από υπέρχρωση⁸ ή από λευκόδερμα,⁴⁴ το οποίο έχει περιγραφεί μόνο σε μαύρο ασθενή και έχει αποδοθεί είτε σε μεταφλεγμονώδη υποχρωμία,^{44,45} είτε σε υποκλινική ακανθόλυση (λόγω της προϋπαρξής ή της επικάθησης της λευκοδερμίας στην ακανθόλυση)⁴⁶.

Έχει αναφερθεί επίσης περίπτωση ακανθολυτικής δυσκεράτωσης σε ανδρικά γεννητικά όργανα.^{47,48} Άλλη κλινική εκδήλωση της νόσου είναι αυτή που συνοδεύεται από φακίδες όπως δημοσίευσαν οι Cooper και συνεργάτες περιγράφοντας ένα εκτεταμένο εξάνθημα τύπου νόσου Grover που συνοδευόταν από φακίδες στα κάτω άκρα, γεγονός που απέδωσαν σε ηλιακή έκθεση,⁴⁹ όπως επίσης οι Girard και συνεργάτες,⁵⁰ οι οποίοι όμως το απέδωσαν σε μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση.

Πολλοί ερευνητές, όπως η Jablonska,⁵¹ υποστηρίζουν ότι επειδή η κλινική εμφάνιση της νόσου παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία, δεν μπορεί να τεθεί διάγνωση με σαφήνεια στις περιπτώσεις που δεν είναι τυπικές, γι' αυτό είναι προτιμότερο σε αυτές τις περιπτώσεις να χρησιμοποιείται ο όρος «ακανθολυτικά δυσκερατωσικά νοσήματα», όρος που είχε πρωτοχρησιμοποιήσει ο Ackerman⁴ για να περιγράψει περιπτώσεις στις οποίες η εικόνα τόσο ιστολογικά όσο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εμφάνιζε είτε ακανθόλυση του τύπου της νόσου Hailey-Hailey, είτε ακανθόλυση και δυσκεράτωση του τύπου της νόσου του Darier.

Έχουν περιγραφεί τρεις παραλλαγές της κλινικής πορείας:⁵

- 1) **Παροδική εξανθηματική.** Αιφνίδια έναρξη κνησμού, πολλές φορές πολύ έντονου σε σχέση με τον αριθμό των βλαβών. Ο κνησμός μπορεί να είναι τόσο ενοχλητικός που να εμποδίζει τον ύπνο και συνήθως επιδεινώνεται με τη θερμότητα. Η νόσος υφίεται σε μερικές εβδομάδες ενώ με τη θεραπεία επιταχύνεται η αποδρομή του εξανθήματος.
- 2) **Επίμονη, κνησμώδης.** Αυτές οι περιπτώσεις μπορεί να έχουν λιγότερο έντονο κνησμό αλλά επιμένουν για μήνες ή και χρόνια, ενώ η ανταπόκρισή τους στη θεραπεία είναι μέτρια. Στις διάφορες μελέτες έχει αναφερθεί διάρκεια από 47 έως 360 εβδομάδες.^{6,7,52}
- 3) **Χρόνια ασυμπτωματική.** Κλινικά εμφανίζεται κυρίως σε άνδρες, ως επίμονες βλατίδες στον κορμό, τυπικά υπομαζικά, που μοιάζουν με θυλακίτιδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθεί ακανθόλυση ιστοπαθολογικά, χωρίς όμως

θυλακική συμμετοχή. Ασυμπτωματικές περιπτώσεις νόσου Grover έχουν αναφερθεί και σε ογκολογικούς ασθενείς.²⁸

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος προσβάλλει κυρίως άνδρες μετά την ηλικία των 40 χρόνων. Έχει αναφερθεί σχέση ανδρών/γυναικών 3/1⁵³ και 7/1⁵² ενώ υπάρχει βιβλιογραφία και για αναλογία ανδρών/γυναικών μικρότερη του 2/1.^{54,55} Ο νεότερος ασθενής που έχει καταγραφεί ήταν 4 ετών⁵⁶ ενώ ο μεγαλύτερος ήταν ανάλογα με τη μελέτη από 87 ετών⁵⁷ έως 97 ετών⁵⁸. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν την εμφάνιση σε λευκούς ασθενείς, ενώ θεωρείται σπάνια σε μαύρους ασθενείς.⁵⁹ Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις στην Ιαπωνία⁶⁰ και την Κορέα,^{24,61} καθώς και δυο αναφορές σε μαύρους ασθενείς,^{59,62} εκ των οποίων η μία σε συνδιασμό με διάσπαρτο σταγονοειδές λευκόδερμα⁴⁴.

Λίγες μελέτες αναφέρουν την επίπτωση της νόσου σε σχέση με την εποχή. Οι Grover και Rosenbaum το 1984 παρατήρησαν ότι σε 311 ασθενείς που μελετήθηκαν, η νόσος του Grover ήταν πιο συχνή κατά τους χειμερινούς μήνες με μια δεύτερη μικρότερη κορύφωση κατά τον Αύγουστο.⁶³ Οι Quireck και Heenan⁵ στο άρθρο τους το 2004 επίσης παρατήρησαν αύξηση της επίπτωσης της νόσου κατά τους χειμερινούς μήνες, ενώ ο Parsons⁶⁴ στη δική του μελέτη δεν παρατήρησε εποχιακή διαφορά στην επίπτωση. Αναφέρεται όμως η περίπτωση ασθενών με εποχιακές υποτροπές κάθε καλοκαίρι ή χειμώνα για 7 με 10 χρόνια.^{35,60} Οι Sciefeld και Mones⁵⁴ σε μελέτη 385 ασθενών, παρατηρούν επίσης αύξηση της νόσου κατά τους χειμερινούς μήνες, γεγονός που αποδίδουν στην αυξημένη ξηρότητα λόγω μειωμένης υγρασίας της ατμόσφαιρας, με αποτέλεσμα τη διατάραξη της ακεραιότητας του δέρματος λόγω της μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων.⁵⁴ Επίσης υποστηρίζουν ότι η μειωμένη υγρασία που παρατηρείται στα νοσοκομεία⁶⁵⁻⁶⁸ με αποτέλεσμα την ξηρότητα του δέρματος είναι πιθανόν αυτή που δίνει το έδαφος ανάπτυξης νόσου Grover σε αυτούς τους ασθενείς, όχι η αυξημένη εφίδρωση και η αύξηση της θερμότητας.⁵⁴ Αυτό δεν συμφωνεί με τη μελέτη των French και συνεργατών οι οποίοι παρατήρησαν επίπτωση της νόσου 0,8% στα πλαίσια νοσοκομείου σε ασθενείς που νοσηλεύονταν κυρίως πάνω από δύο εβδομάδες, χωρίς να παρατηρούν εποχιακή εμφάνιση.⁵⁵

Παρόλα αυτά, παράγοντες επιδείνωσης της νόσου σύμφωνα με τους περισσότερους μελετητές είναι η τριβή, η θερμότητα, ο ιδρώτας και η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία.⁵² Η νόσος του Grover συχνά συνδέεται με άλλα δερματολογικά νοσήματα, κυρίως διάφορους τύπους εκζέματος(ιδιαίτερα σμηγματορροϊκό και αστεατωτικό), ψωρίαση⁶⁹ και ακτινικές υπερκερατώσεις.⁷

Λόγω των συχνά πολύ ήπιων κλινικών ευρημάτων, ο θεράπων πρέπει να είναι υποψιασμένος για τη διάγνωση της νόσου. Αυτό υποστηρίχθηκε πρώτα από τον Ackerman το 1972⁷⁰ και έπειτα από τους Rietschel και Lewis όταν παρουσίασαν την περίπτωση μιας “αόρατης” ακανθολυτικής δερματοπάθειας.²⁵

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΥ GROVER

Η διάγνωση της νόσου πολλές φορές αποδεικνύεται δύσκολη λόγω των ήπιων συμπτωμάτων κλινικά, αλλά και των ομοιοτήτων ιστοπαθολογικά με άλλες παθήσεις. Γι' αυτό το λόγο, η βιοψία δέρματος αποδεικνύεται απαραίτητη στη νόσο αυτή. Κλινικά η νόσος θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από:

α) βλατιδώδη νοσήματα ^{4,54}

- Θυλακίτιδα²⁸
- Ψώρα^{4,71,72}
- ερυθρά ιδρώα^{4,27,73}
- ακμή^{4,7,28}
- παρασιτική κνήφη⁷⁴
- οξεία εμπύρετο ουδετεροφιλική δερματίτιδα²⁸
- λειχηνοειδή πιτυρίαση⁷⁴
- κνίδωτικά εξανθήματα^{72,73,75}
- κνήφη^{7,73}
- νόσος μοσχεύματος-ξενιστή^{4,27,73}

β)ερυθηματολεπιδώδη νοσήματα

- έκζεμα⁷³
- ψωρίαση
- δερματική καντιντίαση²⁸
- ερυθρά ιόνθιο πιτυρίαση
- δερματίτιδα εγκύου^{76,77}
- σμηγματορροϊκή δερματίτιδα^{4,28}
- ροδόχρου πιτυρίαση^{74,78}

γ)ερυθηματοφυσαλιδώδη νοσήματα

- διάσπαρτο έρπητα²⁸
- ερπητοειδή δερματίτιδα^{6,28,73}
- αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα⁴¹

δ)πομφολυγώδη νοσήματα⁷⁹

Η διαφορική διάγνωση γίνεται με άμεσο ανοσοφθορισμό. Στην πέμφιγα ανευρίσκεται περιμεμβρανική εναπόθεση IgG και συμπληρώματος στα κύτταρα της επιδερμίδας καθώς επίσης και γραμμοειδής εναπόθεση κατά μήκος της βασικής μεμβράνης-ζώνης (LE bands).

ε)φαρμακευτικά εξανθήματα^{27,28,80}

Μια ομάδα ακανθολυτικών νοσημάτων εντοπίζεται στη γενετική, την περιπρωκτική περιοχή και στις πτυχές. Χαρακτηρίζεται από μονήρεις ή πολυάριθμες βλατίδες ή πλάκες και πιθανώς επιδεινώνεται με τη διαβροχή, την καντιντίαση ή την εγκυμοσύνη σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.^{36,37,47} Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν μόνο ευρήματα ακανθολυτικής δυσκεράτωσης ιστοπαθολογικά (σε υλικά αιμορροϊδεκτομής),^{82,83} ενώ άλλοι εμφανίζουν εικόνα εντοπισμένης νόσου Hailey-Hailey, λόγω του οικογενειακού ιστορικού και των ιστολογικών ευρημάτων,^{37,84} είτε μόνο βάσει των ιστοπαθολογικών ευρημάτων, χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό.⁸⁵⁻⁸⁷

Μια τελευταία υποκατηγορία αποτελείται από μια περίπτωση που επιβεβαιώθηκε από άμεσο ανοσοφθορισμό ως εντοπισμένη βλαστική πέμφιγα του τύπου του Hallopeau.⁸⁸ Η τελευταία υποκατηγορία αποτελείται από βλάβες με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά νόσου του Darier ή Hailey-Hailey (ή και τις δύο) και αρνητικό άμεσο ανοσοφθορισμό στις περιπτώσεις που έγινε.^{36,37,47}

Αν και ορισμένοι συγγραφείς βρίσκονται ακόμα σε αμφιβολία για την κατηγοριοποίηση αυτών των παθήσεων, άλλοι πιστεύουν ότι αποτελούν μέρος του φάσματος της παροδικής ακανθολυτικής δυσκεράτωσης^{36,47,89} και ίσως κάποια από αυτά να πρέπει να κατηγοριοποιηθούν ως εντοπισμένη νόσος Grover.^{29,38}

ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ-ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

- 1) Παρανεοπλασματική^{27,81,90} (μπορεί να εμφανίζεται πριν ή μετά την εκδήλωση του νοσήματος) πολλές φορές μετά από πολυήμερη πυρετική κίνηση.
 - Καρκίνος στομάχου^{30,92-94}
 - Καρκινοειδές Θύμου αδένου⁹⁵
 - Μεταστατικός καρκίνος μαστού^{10,27}
 - Μεταστατικός όγκος νεφρού^{27,28}
 - Όγκος ωοθηκών²⁷
 - Καρκίνος ουροδόχου κύστεως²⁸
 - Αδενοκαρκίνωμα προστάτη²⁷
 - Καρκίνος πνεύμονα⁹⁶
 - Μελάνωμα^{28,90}
 - Όγκος σιελογόνων αδένων⁹⁷
 - Καρκίνος εντέρου^{30,98}
 - Καρκίνος ορθού (κατά μήκος των γραμμών του Blaschko πιθανόν από τους μεταβιβαστές του όγκου που προκαλούν κυτταρικό stress ή λόγω διασταυρούμενης ανοσοποίησης τόσο ενάντια στα αντιγόνα από τα κύτταρα του όγκου, όσο και στα αντιγόνα από τα επιδερμικά κύτταρα σε μερικές γραμμές του Blaschko)⁹⁹
 - Καρκίνος του λάρυγγα¹³
- 2) Φάρμακα
 - 2-Chlorodeoxyadenosine¹⁰⁰ (πιθανολογείται η φαρμακευτική κυτταροπενία των CD4+ T λεμφοκυττάρων ως αιτιολογικός παράγοντας)¹⁰¹
 - ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη ιντερλευκίνη 4^{102,103} (μέσω της πιθανής επίδρασής της στην παραγωγή ενεργοποιητή πλασμινογόνου και της ακανθολυτικής επίδρασης της πλασμίνης στα κερατινοκύτταρα^{89,104})
 - D-πενικιλαμίνη¹⁰⁵ (πιθανόν δρώντας τοξικά. Η D-πενικιλαμίνη ενεργεί στους δισουλφιδικούς δεσμούς των μορίων προσκόλλησης των κυττάρων. Οι δύο θεωρίες υποστηρίζουν είτε ότι αυτή καθ'αυτή η διάλυση των δισουλφιδικών δεσμών οδηγεί στην ακανθόλυση, είτε ότι με αυτό τον τρόπο προκύπτει ένα νέο αντιγόνο, το οποίο μπορεί να γίνει στόχος για το ανοσοποιητικό)
 - Ισοτρετινοΐνη
 - Χημειοθεραπεία (ιδιαίτερα μετά από χορήγηση ετοποσίδης και ARA-C)^{81,131}
 - Ριμπαβιρίνη¹⁰⁶

- Sulfadoxine-pyrimethamine¹⁰⁷ (μέσω μείωσης του ουδού ερυθήματος για τη UVB ακτινοβολία)

3) Παθήσεις Δέρματος

- Αστεατωτικό έκζεμα^{4,63}
- Νευροδερματίτιδα
- Ψωρίαση^{6,72}
- Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα⁷²
- Δερματίτιδα εξ επαφής^{1,63}
- Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές⁶³
- Ομαλός λειχήνας^{3,68}
- Ροδόχρους Ακμή
- Ατοπική Δερματίτιδα (συνοδευόμενη από αυξημένες τιμές IgE και ηωσινοφύλων, με παθογενετικό μηχανισμό ένα φαινόμενο Koebner)^{63,72,108}
- Ποικιλόχρους πιτυρίαση¹⁰⁹
- Demodex folliculorum¹¹⁰
- Γαγγραινώδες πυόδερμα⁹¹
- Φυλλώδης πέμφιγα^{111,112} (με αυξημένες τιμές αντι-δεσμογλεΐνης I και φυσιολογικές τιμές αντι-δεσμογλεΐνης III)
- Διάσπαρτο σταγονοειδές λευκόδερμα⁴⁴
- Ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση(με μικροσκοπικά ευρήματα εστιακής ακανθόλυσης με δυσκεράτωση τύπου Darier)^{113,114,130} καθώς και αρχική βλατιδώδη ή φουσσαλιδώδη εμφάνιση^{114,115}
- Πολίοση (με εμφάνιση νόσου Grover στις υπόχρωμες περιοχές)¹¹⁶
- Πολλαπλό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα¹¹⁷
- Ουδετεροφιλική δερματίτιδα¹¹⁸

4)Μεταδοτικά νοσήματα²⁰⁵

- Ψώρα^{71,119}
- Σύφιλη (αν και δεν είναι σίγουρο το κατά πόσο αυτή προκάλεσε την εκδήλωση της νόσου ή απλά η σύφιλη είναι «ο μεγάλος μίμος»)
- Πολυομυελίτιδα^{120,121}
- HIV^{52,122}

5)Παθήσεις νεφρών

- Νεφρική ανεπάρκεια και μεταμόσχευση νεφρού^{30,123-127,151}(με περιστατικά τόσο εμφάνισης της νόσου μετά από μεταμόσχευση νεφρού, όσο και ύφεσης της νόσου σε ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια, μετά από μεταμόσχευση). Περίπου το 50% των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια θα εμφανίσουν δερματικές αλλοιώσεις.¹²⁸
- Σπειραματονεφρίτιδα^{120,121}

6)Μετεγχειρητικούς ασθενείς^{10,129}

7)Αιματολογικά νοσήματα

- Λεμφωματώδης αγγειοβλαστική λεμφαδενοπάθεια^{20,30}
- Οξεία και Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία^{44,53,4}
- Καλοήθης μονοκλωνική γαμμαπάθεια¹⁸¹
- Οξεία και Χρόνια Μυελογενής λευχαιμία^{27,75,131}(πιθανόν σε κάποιες από τις περιπτώσεις όταν είναι σε έδαφος μυελοδυσπλασίας, η λευχαιμία έπεται της νόσου του Grover. Η φλεγμονώδης απάντηση που προκαλείται από την παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια δημιουργεί μια έκκριση κιτοκινών προκαλώντας τη χημειοταξία των λευχαιμικών κυττάρων.¹³² Από την άλλη υπάρχουν συγγραφείς που υποστηρίζουν ότι τα λευχαιμικά κύτταρα είναι αυτά που προκαλούν την απόφραξη του εκκριτικού πόρου με συνέπεια τη δυσκεράτωση του ακροσυριγγίου και την ακανθόλυση^{133,134})
- Πολλαπλόν Μυέλωμα^{27,28}
- Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο¹³⁵
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών (επίπτωση 1,8% της νόσου του Grover)^{131,136}
- Δυσγαμμασφαιριναιμία¹³⁷
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom¹¹⁸

8)Ρευματοειδής αρθρίτιδα³³

9) Εγκυμοσύνη^{76,77}

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Παρότι η νόσος του Grover παραμένει αγνώστου αιτιολογίας, διάφοροι παράγοντες έχουν συνδεθεί με την εμφάνισή της. Παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την αιτιοπαθογένεια περιλαμβάνουν την υπεριώδη^{1,4,26} και την ιονίζουσα ακτινοβολία,⁹⁶ την εφίδρωση,⁸⁰ τον παρατεταμένο κλινοστατισμό και την ξηρότητα.^{63,64} Το γεγονός ότι η νόσος του Grover συχνά παρατηρείται σε άτομα με μειωμένη ανοσία υποδηλώνει ότι πιθανώς να υπάρχει μια συσχέτιση και ότι η ανοσοκαταστολή ίσως να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα.¹²³

Συχνά υπάρχει **ιστορικό ηλιακής έκθεσης** πριν την εμφάνιση ή την επιδείνωση του εξανθήματος.^{7,33,72,89} Τόσο η χρονική εμφάνιση όσο και η κατανομή των βλαβών καταδεικνύουν τη σημασία της υπεριώδους ακτινοβολίας ως εκλυτικού παράγοντα.⁶⁴ Παρόλα αυτά, η νόσος δεν είναι τόσο συχνή σε σύγκριση με άλλες παθήσεις που σχετίζονται με την ηλιακή ακτινοβολία, γεγονός που υποδηλώνει ότι και άλλοι περιβαλλοντικοί ή ιδιοσυγκρασιακοί παράγοντες ενέχονται στην εκδήλωσή της.¹³⁸ Επιπρόσθετα, προσπάθειες που έγιναν για αναπαραγωγή του εξανθήματος μετά από έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία ή υψηλές δόσεις UVA και UVB απέβησαν αρνητικές.^{139,140}

Η **χορήγηση ιονίζουσας ακτινοβολίας** έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση παροδικής ακανθολυτικής δερματοπάθειας.^{4,28,96} Παρότι η νόσος του Grover έχει παρατηρηθεί σε αρκετούς καρκινοπαθείς μετά από ακτινοθεραπεία, οι βλάβες περιορίζονταν μόνο στην ακτινοβοληθείσα περιοχή μόνο σε δύο ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν εμπύρετο και δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία.⁶⁴ Αυτό πιθανώς κατατάσει την ιονίζουσα ακτινοβολία στην ίδια κατηγορία με την ηλιακή ακτινοβολία ως εκλυτικό αίτιο της νόσου.^{96,97}

Οι λοιμώξεις είναι επίσης μια πιθανή αιτία εμφάνισης νόσου Grover. Αν και μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επιστημονική τεκμηρίωση που να στηρίζει μια βακτηριδιακή ή ιογενή αιτιολογία,¹⁴¹⁻¹⁴³ το γεγονός της συνύπαρξης σε ασθενή παροδικής ακανθολυτικής δερματοπάθειας και ποικιλοχρόου πιτυριάσεως, οδήγησε στη θεωρία της έκλυσης της νόσου λόγω του σαπροφυτικού μύκητα. **Η παρουσία του ακάρεος Demodex folliculorum** έχει σχετισθεί με εξάνθημα που θύμιζε τόσο κοκκιωματώδη ροδόχρου ακμή, όσο και παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια. Στη βιοψία παρατηρήθηκαν τόσο χαρακτηριστικά νόσου του Grover, όσο και πολυάριθμα ακάρια. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι το άκαρι παρήγαγε μια ενζυματική ουσία που κατέστρεφε τα τοιχώματα του θύλακα και προκαλούσε ακανθόλυση στην επιδερμίδα.¹¹⁰ Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη μελέτη των Grover και Rosenbaum,⁶³ οι οποίοι δεν βρήκαν καμία συσχέτιση της παροδικής ακανθολυτικής δερματοπάθειας και της ροδοχρόου ακμής.

Ο συνδυασμός της παροδικής ακανθολυτικής δερματοπάθειας με πολλά διαφορετικά νοσήματα οδήγησε τους Grover και Rosenbaum στο συμπέρασμα ότι **ενας**

μη ειδικός ερεθισμός του δέρματος, μια μη ειδική φλεγμονή μπορεί να προκαλέσουν παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια μέσω ισομορφικής αντίδρασης (φαινόμενο Koebner).⁶³

Το γεγονός ότι ένας μη ειδικός ερεθισμός μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση νέων βλαβών υποδηλώνει ότι το δέρμα αντιδρά με ένα γενετικά προκαθορισμένο τρόπο.¹ Αν και δεν έχει αποδειχθεί γενετική βάση της νόσου του Grover, η επίδειξη όμοιων δερματογλυφικών τύπων στις παλάμες και τα πέλματα από ασθενείς με αυτή τη νόσο υποστηρίζει την κληρονομική της φύση.¹⁴⁴

Η αυξημένη επίπτωση της νόσου του Grover μετά από θερμότητα και εφίδρωση οδήγησε πολλούς ερευνητές στο συμπέρασμα ότι υπάρχει **συμμετοχή των ακροσυριγγίων των ιδρωτοποιών αδένων** στην παθογένεια της νόσου.^{69,145,146}

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, οι παθήσεις που σχετίζονται με τον ιδρώτα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε αυτές με «εσωτερική εφίδρωση» (εξαγγείωση ιδρώτα στο χόριο ή την επιδερμίδα) και σε αυτές με «εξωτερική εφίδρωση» (αυτές που προκαλούνται ή επιδεινώνονται από ιδρώτα στην επιφάνεια της επιδερμίδας).¹⁴⁷ Υπάρχει μια υποκατηγορία της νόσου του Grover που σχετίζεται με τα ακροσυρίγγια. Η ακανθόλυση ή η σπογγίωση εμφανίζεται αρχικά στα ακροσυρίγγια και τα πρωτεολυτικά ένζυμα του ιδρώτα φαίνεται να επηρεάζουν τις πρωτεΐνες των δεσμοσωμιακών πλακών.¹⁴⁶ Οι Hu et al το 1985 υποστήριξαν ότι η ουρία που υπάρχει στον ιδρώτα μπορεί να προκαλέσει ακανθόλυση⁸⁰ καθώς ήταν ήδη γνωστό από το 1957 ότι η ουρία προκαλεί ακανθόλυση.¹⁴⁸ Αυτό σύμφωνα με τους συγγραφείς έχει ως αποτέλεσμα την απόφραξη του εκφορητικού πόρου του αδένα. Η θεωρία αυτή καταρρίφθηκε από άλλους ερευνητές οι οποίοι λαμβάνοντας ως γεγονός την απελευθέρωση ουσιών από τα ακροσυρίγγια στη φυσαλίδα, χρησιμοποίησαν ανοσοϊστοχημικές μεθόδους για να το αποδείξουν, χωρίς όμως επιτυχία.^{60,149} Οι Gretzula και Penneys στη δική τους μελέτη παρατήρησαν ότι οι περιοχές της εστιακής ακανθόλυσης συσχετιζόνταν με τα ακροσυρίγγια μόνο στο 20-30% των περιπτώσεων¹⁴⁹ όπως και οι Kato και Furuya στη Γιαπωνέζικη βιβλιογραφία.⁶⁰ Υπάρχει ακόμα η πιθανότητα μικρότερα μόρια ουσιών να μεταφέρονται από το επιθήλιο των πόρων των ιδρωτοποιών αδένων και να προκαλούν ακανθόλυση της επιδερμίδας εξαιτίας «ευθραυστότητας» των ιδρωτοποιών αδένων, χωρίς πραγματική απόφραξη.¹⁴⁷ Βάσει αυτών των ευρημάτων φαίνεται πως η υπόθεση της απόφραξης των ακροσυριγγίων δεν είναι βάσιμη ή ισχύει μόνο για μια μικρή υποομάδα της νόσου. Εναλλακτικά **η θερμότητα μπορεί** από μόνη της **να προκαλέσει ακανθόλυση** καθώς, όπως έχει αναφερθεί, μια ήπια θερμική βλάβη στο δέρμα απελευθερώνει ένα ενζυμικό παράγοντα που προκαλεί διαχωρισμό των επιδερμικών κυττάρων μεταξύ τους.¹⁵⁰

Η περίπτωση ασθενούς με έναρξη νόσου του Grover μετά από χορήγηση βαρενικλίνης (αγωνιστή των νικοτινικών υποδοχέων ακετυλχολίνης) για διακοπή καπνίσματος, καθώς και η ύφεση της νόσου μετά τη διακοπή του, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η ακανθόλυση που συμβαίνει στη νόσο του Grover μπορεί τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις να οφείλεται στην **μη ελεύθερη έκφραση των υποενοτήτων**

του **χολινεργικού υποδοχέα**, ο οποίος αλλάζει ανάλογα με τα διάφορα μέρη του σώματος αλλά και με την ωρίμανση των επιδερμικών κυττάρων.¹⁵²

Η νόσος του Grover παρά τις ιστοπαθολογικές ομοιότητες με τη νόσο του Darier, δεν εμφανίζει ανωμαλία στο γονίδιο ATP2A2.¹⁵³

Το διαφορετικό φάσμα των μικροσκοπικών εκδηλώσεων της νόσου του Grover μπορεί να συνδέεται με τις διάφορες οδούς μέσω των οποίων συμβαίνει η δομική διαταραχή των ενδιάμεσων ινιδίων της κερατίνης.⁵⁸

Φαίνεται ότι η **επαφή μεταξύ των κερατινοκυττάρων** παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της απόπτωσης και ότι η διακοπή των διακυτταρικών επαφών στα ακανθολυτικά νοσήματα μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να προκαλεί την απόπτωση των κερατινοκυττάρων. Οι Gniadecki και συνεργάτες κατέδειξαν ότι τα διαφοροποιημένα κύτταρα πάνω από τη βασική στιβάδα, χρειάζονται τη διακυτταρική επαφή για την επιβίωσή τους.¹⁵⁴ Ο τύπος της απόπτωσης στα διαφορετικά ακανθολυτικά νοσήματα, δίνει μια ιδέα για τη σημασία των διαφορετικών μηχανισμών προσκόλλησης για την κυτταρική επιβίωση. Στην ομάδα της πέμφιγας, η προσκόλληση των κυττάρων εξαρτάται από τις δεσμογλεΐνες (δεσμογλεΐνη 3 στην κοινή και δεσμογλεΐνη 1 στη φυλλώδη) και αυτή είναι που διαταράσσεται.¹⁵⁵ Οι δεσμογλεΐνες είναι συστατικά των δεσμοσωματίων και είναι αυτές που είναι υπεύθυνες για τη διακυτταρική προσκόλληση (επονομαζόμενη «διακυτταρικό τσιμέντο»)¹⁵⁶ Το γεγονός πάντως της μη ανεύρεσης σεσημασμένων με TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling) ακανθολυτικών κυττάρων στα νοσήματα Grover, Darier και Hailey-Hailey υποδηλώνει ότι η στρογγυλοποίηση των κυττάρων λόγω απώλειας των δεσμών, δεν είναι ο κύριος μηχανισμός της απόπτωσης. Σε περίπτωση που ήταν, τότε TUNEL+ κύτταρα θα βρισκόταν σε όλες τις περιοχές της ακανθόλυσης. Πιο πιθανό είναι η απόπτωση να συμβαίνει κατά προτίμηση όταν στοχεύονται κάποιοι τύποι συνδετικών δομών των κυττάρων.¹⁵⁴ Οι σύνδεσμοι προσκόλλησης (adherens junctions) που υπάρχουν στην επιδερμίδα είναι βασικοί για την επιβίωση των επιδερμικών κυττάρων. Οι καδερίνες που είναι τα βασικά τους συστατικά συμμετέχουν στη μετάδοση του σήματος^{157,158} και η διαταραχή τους προκαλεί απόπτωση των επιθηλιακών ιστών.¹⁵⁹ Στην ομάδα των νοσημάτων της πέμφιγας, οι σύνδεσμοι προσκόλλησης εξαφανίζονται πολύ νωρίς, πολύ πριν τη διαταραχή των δεσμοσωματίων. Σε αντίθεση στην ομάδα των νοσημάτων Grover, Hailey-Hailey και Darier η διάλυση των συνδέσμων προσκόλλησης συμβαίνει αργότερα και έπεται της διαταραχής των δεσμοσωματίων.^{160,161} Έτσι σε αυτά τα νοσήματα ακόμα και τα κύτταρα με σχετικά προχωρημένη ακανθόλυση φαίνεται να έχουν λειτουργικούς συνδέσμους προσκόλλησης, γεγονός που τους επιτρέπει μεγαλύτερη επιβίωση των κυττάρων. Αυτό εκφράζεται από την ανάπτυξη δυσκεράτωσης πριν την εμφάνιση της απόπτωσης. Αυτό συμφωνεί με τα συμπεράσματα των Hashimoto και συνεργατών οι οποίοι κατέληξαν στο ότι στα νοσήματα Hailey-Hailey, Darier και Grover, αυτές που προσβάλλονται καθ'υπεροχή είναι οι πρωτεΐνες των πλακών σύνδεσης των δεσμοσωματίων, σε αντίθεση με την ομάδα της πέμφιγας στην οποία προσβάλλονται

κυρίως οι ενδοκυττάριας γλυκοπρωτεΐνες. Οι απλές ενώσεις προσκόλλησης παραμένουν ανέπαφες στις Grover, Hailey-Hailey και Darier, αλλά προσβάλλονται στην πέμφιγα.¹⁶²

Ένα σημαντικό ερώτημα είναι το κατά πόσο η διάλυση των πλακών σύνδεσης των δεσμοσωματίων είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, δηλαδή κατά πόσο προηγείται ή έπεται της ακανθόλυσης. Φαίνεται ότι είναι πρωτοπαθής από το γεγονός ότι τα κύτταρα της πομφόλυγας δείχνουν προσβεβλημένα πριν την ακανθόλυση. Ακόμα και κύτταρα που δεν έχουν αποχωρισθεί παρουσιάζουν φυσιολογικές πλάκες σύνδεσης, όπως φαίνεται από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.^{160,162} Η αποκόλληση των δεσμοσωμάτων στην ομάδα της πέμφιγας δεν προκαλεί διάχυση των δεσμοσωμιακών πρωτεϊνών (δεσμοπλακίνη 1 και 2) στο κυταρόπλασμα, όπως στην ομάδα των μη ανοσολογικών ακανθολυτικών νοσημάτων. Το γεγονός αυτό φανερώνει ότι η ίδια η ακανθόλυση δεν δείχνει να ευθύνεται για το διασκορπισμό των πρωτεϊνών των δεσμοσωματίων στο κυταρόπλασμα. Πιθανόν αυτό να αντιπροσωπεύει μια αντίδραση σε μη ειδικά ερεθίσματα και φλεγμονή του δέρματος που έχει ως αποτέλεσμα διαταραχή της κερατινοποίησης.¹³⁴

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Το σταθερό ιστολογικό εύρημα της νόσου του Grover είναι μια ποικίλου βαθμού ακανθόλυση συχνά συνοδευόμενη από δυσκεράτωση η οποία πιο συχνά σχετίζεται με τη δημιουργία σπογγίωσης και ενδοεπιδερμικών φυσαλίδων. Αρχικά από τους 6 ασθενείς που περιέγραψε ιστοπαθολογικά ο Grover, οι 3 εμφάνιζαν εικόνα νόσου Darier και οι υπόλοιποι 3 νόσου Hailey-Hailey.¹ Το 1977 οι Chalet, Grover και Ackerman προσέθεσαν δύο ακόμα ιστολογικές εικόνες: της πέμφιγας (κοινής ή φυλλώδους) και της σπογγιωτικής δερματίτιδας.⁴ Σήμερα η νόσος του Grover δεχόμαστε ότι περιλαμβάνει τέσσερις χαρακτηριστικούς τύπους που μοιάζουν ιστοπαθολογικά με:¹⁶³

1) νόσο Darier

Παρατηρούνται θέσεις εστιακής ακανθόλυσης με διαχωρισμό της επιδερμίδας πάνω από τη βασική στιβάδα.⁴ Τα δυσκερατωσικά κύτταρα ποικίλουν σε αριθμό και ανευρίσκονται σε όλα τα επίπεδα της επιδερμίδας (corn ronds και grains).^{4,53} Μπορεί να παρατηρηθεί ακανθόλυση στους γειτονικούς τριχικούς θυλάκους με κεράτινα βύσματα^{12,33} καθώς και κάποιου βαθμού σπογγίωση. Η κεράτινη στιβάδα είναι φυσιολογική ή εμφανίζει ήπια παρακεράτωση. Στην αυθεντική νόσο Darier δεν παρατηρείται σπογγίωση και η υπερκεράτωση είναι έντονη, εστιακή και κάθετα διατεταγμένη.⁴

2) νόσο Hailey-Hailey

Ανευρίσκεται ακανθόλυση σε όλες τις στιβάδες της επιδερμίδας, με διαχωρισμό πάνω από τη βασική μεμβράνη. Επίσης ανευρίσκονται πολυάριθμα ακανθολυτικά κύτταρα και απουσία σχεδόν δυσκερατωσικών κυττάρων. Επι πλέον είναι δυνατόν να υπάρχουν εστίες σπογγίωσης.¹⁶⁴ Αντίθετα με την αυθεντική νόσο Hailey-Hailey, η επιδερμίδα είναι λιγότερο υπερπλαστική και η ακανθόλυση ανευρίσκεται εστιακά.¹⁶³

3-1) κοινή πέμφιγα

Διαχωρισμός της επιδερμίδας εστιακά πάνω από τη βασική στιβάδα, χωρίς ιδιαίτερη δυσκεράτωση⁴ και ακανθόλυση πάνω από το σημείο του διαχωρισμού με μερικά ακανθολυτικά κύτταρα. Η υπερκείμενη επιδερμίδα παραμένει στο μεγαλύτερο μέρος της ακέραια.^{4,75}

3-2) φυλλώδη πέμφιγα

Η ακανθόλυση και ο διαχωρισμός της επιδερμίδας συμβαίνει επιφανειακά, στις ανώτερες στιβάδες της επιδερμίδας.⁷ Συνυπάρχει ήπια δυσκεράτωση.⁷ Παρόλα αυτά η ακανθόλυση είναι πιο έντονη και πηγαίνει βαθύτερα από την αυθεντική φυλλώδη πέμφιγα.¹⁶³

4) σπογγιωτική δερματίτιδα

Τα ακανθολυτικά κύτταρα εμφανίζονται σε σαφώς περιγεγραμμένες ενδοεπιδερμικές φυσαλίδες.^{4, 28,52} Ο βαθμός της σπογγίωσης είναι πιο αυξημένος σε σχέση με τους άλλους ιστολογικούς τύπους της παροδικής ακανθολυτικής δερματοπάθειας,¹⁶⁴ ενώ συχνά συνυπάρχει ήπιο ενδοκυττάριο οίδημα.⁴ Ιστολογικά, χωρίς την ανεύρεση ακανθολυτικών κυττάρων, αυτός ο τύπος συγχέεται με την

αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα. Είναι αυτός ο οποίος απαντάται συχνότερα σε συνδυασμό με άλλους τύπους της νόσου του Grover.

Έχει περιγραφεί επίσης, μια πομφολυγώδης παραλλαγή της νόσου του Grover,^{40,41} με το σχηματισμό της ενδοεπιδερμίδικης πομφόλυγας να συμβαίνει κάτω από την κεράτινη,⁴⁰ στην κοκκώδη⁴² ή την ακανθωτή στιβάδα.⁷² Ο τύπος αυτός μοιάζει με όλους τους προαναφερθέντες και έτσι πολλοί θεωρούν ότι είναι μέρος του φάσματος της νόσου του Grover,⁴¹ ενώ άλλοι θεωρούν ότι πρόκειται για παραλλαγή του πομφολυγώδους μολυσματικού κηρίου.⁷⁹

Βάσει των Quirek και Heenan,⁵ ο τύπος που απαντάται πιο συχνά, είναι ο της νόσου Darier ενώ σύμφωνα με άλλους ερευνητές απαντώνται πιο συχνά οι τύποι της πέμφιγας και της σπογγιωτικής δερματίτιδας.^{4,52} Συνήθως στις βιοψίες δέρματος συνυπάρχουν δύο ή παραπάνω ιστολογικοί τύποι.⁵³ Πολλοί ερευνητές αναφέρουν ότι οι πιο χρόνιες περιπτώσεις είναι αυτές με ιστολογικό τύπο πέμφιγας.⁷

Η διάγνωση της νόσου του Grover πολλές φορές είναι δύσκολη λόγω των πολύ ήπιων συμπτωμάτων και της παρουσίας τους σε πολύ μικρές, περιγεγραμμένες εστίες. Πολλές φορές η διάγνωση χρειάζεται τη μελέτη διαφορετικών βιοψιών και πολλών ιστολογικών τομών επειδή μερικές από αυτές μπορεί να εμφανίζουν μη ειδικές αλλοιώσεις και σε αρκετές περιπτώσεις τα ευρήματα ενδέχεται να είναι συμβατά με φαρμακευτική αντίδραση, δήγμα εντόμου, θυλακίτιδα ή ακόμα και ακτινική υπερκεράτωση, παρά με νόσο του Grover.⁵⁸ Η παρουσία ακανθόλυσης μέσα σε σπογγιωτικές φυσαλίδες, θεωρείται παθογνωμονικό εύρημα για τη διάγνωση της νόσου του Grover^{4,53}

Σε αρχόμενη νόσο, ο συνδυασμός κλινικής και ιστοπαθολογικής εικόνας θα θέσει τελικά τη διάγνωση. Στις περιπτώσεις αυτές, πρώιμα ιστοπαθολογικά στοιχεία της πάθησης θεωρούνται η επιμήκυνση των επιδερμίδικων καταδύσεων σε συνδυασμό με εστιακή ακανθόλυση και παρουσία ηωσινοφίλων στο χόριο.¹⁶⁵

Συνήθως, η επιδερμίδα εμφανίζει ακανθόλυση και ενδοεπιδερμίδικές φυσαλίδες με υπερκείμενη υπερκεράτωση και παρακεράτωση. Μπορεί επίσης να υπάρχει εναλλασσόμενη ορθοκεράτωση-παρακεράτωση.⁴ Στην περιφέρεια των ακανθολυτικών εστιών είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ακάνθωση, καθώς και αύξηση του αριθμού των μελανοκυττάρων με υπερμελάγχρωση και ακράτεια χρωστικής.¹³⁹

Στο χόριο μπορεί να υπάρχει οίδημα,^{4,6} ελάστωση⁷³ και περιαγγειακές φλεγμονώδεις κυτταρικές αθροίσεις από λεμφοϊστοκύτταρα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα σε άλλοτε άλλο βαθμό.^{10,58} Τα ουδετερόφιλα πολλές φορές εμφανίζουν εικόνα μικροαποστημάτων, χωρίς ευρήματα που να υποδηλώνουν μικροβιακή λοίμωξη.⁵⁸ Τα ηωσινόφιλα παρατηρούνται κυρίως σε εστίες σπογγίωσης,⁴ σε διαφορετικό αριθμό κάθε φορά.^{4,6} Θεωρείται ότι ο αριθμός των ηωσινοφίλων είναι σχετικά ανάλογος με την ένταση του κνησμού⁶² και η παρουσία τους εγείρει το ερώτημα του κατά πόσο η νόσος του Grover είναι μια αντίδραση υπερευαισθησίας.¹⁶⁶ Συχνά

παρατηρείται υπόνοια αγγειακής βλάβης, όπως διόγκωση ενδοθηλιακών κυττάρων, παρουσία λεμφοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα ή εξαγγείωση ερυθρών.⁵⁸

Επιπλέον ευρήματα που παρατηρούνται στις ιστολογικές τομές, είναι διαβρώσεις, ελκώσεις και εξίδρωμα, λόγω του κνησμού.^{53,164} Πρόσθετο στοιχείο τριβής, αποτελεί το εύρημα των κάθετα διατεταγμένων κολαγόνων ινών.⁶

Το 2010, οι Fernandez-Figueras και συνεργάτες,⁵⁸ σε μελέτη 120 περιστατικών, πρότειναν την επέκταση και συμπλήρωση των ιστολογικών μορφών της νόσου του Grover με 5 νέους τύπους:

- 1) **Τύπου ποροκεράτωσης**, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία παρακερατωσικών στηλών πάνω από περιοχές επιδερμίδας χωρίς κοκκώδη στιβάδα, με περιστασιακά δυσκερατωσικά κύτταρα και αρχόμενο σχηματισμό κενотоπίων στη βασική στιβάδα.
- 2) **Τύπου φακής**, που εμφανίζει χαρακτηριστική επιμήκυνση των επιδερμικών καταδύσεων με κάποιου βαθμού υπέργχρωση της βασικής στιβάδας και ομοιάζει με ηλιακή φακή της νόσου Dowling-Degos. Μερικές φορές υπάρχει πολύ ήπια ακανθόλυση στην ίδια περιοχή ή θηλωμάτωση και υπερκεράτωση με επιπέδωση της επιφάνειας της επιδερμίδας, που μιμείται επιδερμικό σπίλο. Ο φακοειδής τύπος συνδέεται με ακτινική ελάστωση.
- 3) **Φυσαλιδώδης τύπος**, ο οποίος αντιστοιχεί σε ενδοεπιδερμικές φυσαλίδες με ελάχιστη σπογγίωση ή ακανθόλυση στην περιφέρειά τους.
- 4) **Λειηνοειδής τύπος**, ο οποίος χαρακτηρίζεται από κενотоπιώδεις βλάβες και ήπια λεμφοκυτταρική διήθηση στη βασική μεμβράνη-ζώνη, με περιστασιακή δυσκεράτωση και ελάχιστη ακανθόλυση. Κατά τους συγγραφείς αυτός ο τύπος μπορεί να παρατηρείται σε πολύ ήπια έκφραση της νόσου.
- 5) **Τύπος διαταραγμένης ωρίμανσης** που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη ωρίμανση των κερατινοκυττάρων με πυρηνική πολυμορφία και ελαφρά υπεργχρωμασία.

Το καλύτερο εύρημα για τη διάγνωση της νόσου του Grover ιστοπαθολογικά, είναι η παρουσία πολλών διαφορετικών ιστολογικών τύπων της νόσου στην ίδια βιοψία. Παρόλα αυτά, επειδή διαφορετικοί τύποι ακανθόλυσης μπορεί να εμφανισθούν σε συνδυασμό και με άλλες ακανθολυτικές νόσους, όπως η πέμφιγα,⁴ η τελική διάγνωση εξαρτάται από το συνδυασμό της κλινικής και της ιστοπαθολογικής εικόνας.¹⁶⁷

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ

Ο Grover αρχικά δημοσίευσε τις πρώτες παρατηρήσεις πάνω στη νόσο, μελετώντας τη με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.¹⁴² Σύμφωνα με την άποψή του, οι πιο πρώιμες αλλοιώσεις που εμφανίζονται στη βασική στιβάδα και σε εστίες στα κατώτερα στρώματα της ακανθωτής στιβάδας, αφορούν τη διεύρυνση των διακυτταρικών διαστημάτων μεταξύ των δεσμοσωμάτων. Το κυτταρόπλασμα αμέσως κάτω από την κυτταρική μεμβράνη εμφανίζεται κοκκώδες ή άμορφο. Τα όρια των κυττάρων της βασικής στιβάδας προς τη βασική μεμβράνη, δεν διαταράσσονται. Σε αυτό το πρώιμο στάδιο, τα δεσμοσώματα πάνω από τη βασική στιβάδα εμφανίζονται μειωμένα και τα τονοϊνίδια που σχετίζονται με αυτά φαίνονται να πάσχουν. Με την αύξηση της παθολογίας, τα κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας εμφανίζουν δομικές βλάβες και σχεδόν καταστροφή της περιφέρειας του κυττάρου. Καθώς τα δεσμοσώματα εξαφανίζονται και τα μεσοκυττάρια διαστήματα μεγαλώνουν, η κυτταρική μεμβράνη εμφανίζεται κατακεραματισμένη. Τμήματα της περιφέρειας του κυττάρου που περιλαμβάνουν και μιτοχόνδρια, ριβοσώματα και μελανοσώματα παρατηρούνται στους διακυτταρικούς χώρους. Σε αυτές τις περιοχές μεγαλύτερης κυτταρικής βλάβης, στα ζευγάρια δεσμοσωμάτων-τονοϊνιδίων, παρουσιάζεται εμφανής βλάβη στα τονοϊνίδια και ύπαρξη άθικτων δεσμοσωμικών πλακών με κατεστραμένα και αποκολλημένα τονοϊνίδια. Με την αύξηση της κυτταρικής βλάβης υπάρχει η τάση για πυκνές συναθροίσεις τονοϊνιδίων στο κυτταρόπλασμα κυττάρων που αντιστοιχούν στα δυσκερατωσικά κύτταρα που παρατηρούνται στο κοινό μικροσκόπιο με την αιματοξυλίνη-ηωσίνη. Οι συναθροίσεις έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τον μακρύ άξονα του κυττάρου και διαχωρίζονται από τον κυτταρικό πυρήνα από μια ζώνη υγιούς κατ' ουσία κυτταροπλάσματος. Σε αντίθεση με τα κύτταρα στην πέμφιγα, εδώ ο πυρήνας διατηρείται.¹⁶⁸ Η διαδικασία της ακανθόλυσης και της δυσκεράτωσης δεν είναι ομοιόμορφη στα διάφορα κύτταρα και είναι η μία ανεξάρτητη της άλλης. Δεν παρατηρούνται κοκκία κερατοϋαλίνης στα δυσκερατωσικά κύτταρα, ενώ σε κύτταρα με υψηλές συγκεντρώσεις ινδιακού υλικού ο αριθμός των ριβοσωμάτων εμφανίζεται μειωμένος. Τα άλλα κυτταρικά στοιχεία, όπως ο πυρήνας και τα μιτοχόνδρια, εμφανίζονται ανέπαφα. Υπάρχει μια τάση για αποχωρισμό στο χοριο-επιδερμικό όριο, κάτω από τη βασική μεμβράνη, το χόριο όμως εκτός από κάποιο οίδημα και κυτταρικές αθροίσεις εμφανίζεται φυσιολογικό. Αν και σύμφωνα με άλλη μελέτη παρατηρούνται σε αυτό σώματα Civatte.¹³⁹ Κύτταρα που έχουν σχεδόν αποχωριστεί από τα γειτονικά τους επιδεικνύουν διαφόρου βαθμού βλάβη, με κυτταροπλασματικά κενοτόπια, πύκνωση των τονοϊνιδίων και περαιτέρω απώλεια δεσμοσωμάτων.¹⁶⁹ Όταν η βλάβη αφορά τη βασική μεμβράνη, τα ημιδεσμοσώματα διατηρούνται.¹⁶⁹ Υπάρχουν πολλές δομικές ομοιότητες με τη νόσο του Darier¹⁷⁰ και δεν είναι τυχαίο που ορισμένες φορές μια περίπτωση νόσου Darier¹⁷¹, εκλαμβάνεται από άλλους ως νόσος του Grover.^{9,172}

Σύμφωνα με το Grover υπάρχουν σημαντικές ομοιότητες με τη νόσο Hailey-Hailey χωρίς όμως να υπάρχει η μικροθηλώδης μεταμόρφωση,¹⁷³ ή ο «πιτσιλωτός» τύπος που έχει περιγραφεί για τη νόσο¹⁷⁴ και με πολύ περιορισμένη στροβιλοειδή διάταξη των αθροίσεων των τονοϊνιδίων.¹⁷⁵ Φαίνεται ότι η άθροιση υλικού από τονοϊνίδια σχετίζεται αναλογικά με την ακανθόλυση και παρατηρείται πιο έντονη σε πλήρως ακανθολυτικά κύτταρα. Παρόλα αυτά δεν φαίνεται πιθανό αυτή η συνάθροιση να οφείλεται απλά στον αποχωρισμό των τονοϊνιδίων από τις περιφερικές ενώσεις τους, καθώς παρατηρούνται ακόμα και σε περιπτώσεις άθικτων δεσμοσωμάτων.¹⁴² Ο όγκος του δυσκερατωσικού υλικού που παράγεται από πολλά κύτταρα υποδηλώνει μια υπερπαραγωγή ινιδιακών πρωτεϊνών, όπως και στην περίπτωση της νόσου Hailey-Hailey.^{176,177} Η μελέτη πρώιμων ακανθολυτικών κυττάρων κατέδειξε τη λεπτότητα και τη μειωμένη πυκνότητα των πλακών σύνδεσης των δεσμοσωμάτων στα νοσήματα Grover, Darier και Hailey-Hailey.¹⁶² Αυτό παρατηρείται επίσης σε προακανθολυτικά κύτταρα κοντά στο άκρο της πομφόλυγας. Η πλήρης εξαφάνιση των πλακών σύνδεσης και η συνάθροιση των υπολειμμάτων των τονοϊνιδίων κοντά στην κυτταρική μεμβράνη, φαίνεται ότι αντιπροσωπεύουν μια όψιμη φάση της διάλυσης της πλάκας σύνδεσης. Σε μια μελέτη που έγινε με ανοσοϊστοχημεία και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, μελετήθηκαν οι πρωτεΐνες που ενέχονται στη δημιουργία των δεσμοσωμάτων καθώς και πιο απλών ενώσεων συγκράτησης σε 4 περιπτώσεις νόσου Grover, 2 περιπτώσεις νόσου Hailey-Hailey και μια νόσου Darier και έγινε σύγκρισή τους με 2 περιπτώσεις αυτοάνοσης κοινής πέμφιγας. Μελετήθηκαν 1) οι ενδοκυττάρια δεσμοσωμικές πρωτεΐνες : δεσμοπλακίνη I και II, και πλακογλομίνη, 2) οι διακυττάρια δεσμοσωμικές πρωτεΐνες: δεσμογλεΐνη και CD 44 (μη δεσμοσωμιακή διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται σε φλεγμαίνονται επιδερμικά κερατινοκύτταρα) και 3) η βινκουλίνη που είναι μια ενδοκυττάρια πρωτεΐνη των πιο απλών συνδέσεων προσκόλλησης. Βρέθηκε ότι στις ακανθολυτικές νόσους μη ανοσολογικής αιτίας (Grover, Hailey-Hailey και Darier) υπήρχε απώλεια της δεσμοπλακίνης I και II καθώς και της πλακογλομίνης από τα δεσμοσώματα. Επίσης η δεσμογλεΐνη και το CD44 δεν επηρεάστηκαν ιδιαίτερα στη νόσο του Grover, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μόρια προσκόλλησης των δεσμοσωμάτων πιθανά παίζουν μεγαλύτερο ρόλο από τα μη-δεσμοσωμιακά, τόσο στις ανοσολογικές όσο και στις μη ανοσολογικές ακανθολυτικές διαταραχές.^{160,162} Στα προσβεβλημένα δεσμοσώματα απουσίαζαν οι πλάκες σύνδεσης, δεν ανευρισκόταν δεσμογλεΐνη ενώ υπήρχε διάχυση της χρώσης στο κυτταρόπλασμα.¹⁶² Η βινκουλίνη δεν δείχνει να επηρεάζεται στα μη ανοσολογικά ακανθολυτικά νοσήματα, ενώ επηρεάζεται στην ομάδα της πέμφιγας, οπότε οι πιο απλές ενώσεις προσκόλλησης φαίνεται ότι δεν επηρεάζονται στη νόσο του Grover, ενώ αποτελούν στόχο στην ομάδα της πέμφιγας. Οι παρόμοιες αλλαγές που συμβαίνουν σε κυτταρικό επίπεδο τόσο στη νόσο του Grover όσο και στη νόσο του Darier, οδήγησαν ερευνητές στη συζήτηση της υπόθεσης του κατά πόσο αυτές οι δυο παθήσεις είναι διαφορετικές εκφράσεις μιας κοινής διαταραχής.¹⁷⁸ Ο Pierard-Franchimont,¹⁷⁹ σε μια μελέτη της βιολογίας των κυττάρων στα νοσήματα του Grover,

Darier, Hailley-Hailey και πέμφιγας κατέδειξε ότι ο μηχανισμός και η διαδικασία της αποκόλλησης μέσω του κυτταρικού πολλαπλασιασμού πάνω από τη βασική στιβάδα, είναι ο ίδιος και για τα τρία νοσήματα εκτός από την πέμφιγα.¹⁷⁹ Τα ακανθολυτικά και δυσκερατωσικά κύτταρα δεν συνθέτουν κερατουαλίνη που είναι πλούσια σε ιστιδίνη και από αυτό προκύπτει ότι η ακανθόλυση με δυσκεράτωση είναι ένας τύπος κυτταρικού θανάτου που προσβάλλει τα κύτταρα που συμμετέχουν κυρίως στην ανάπτυξη.¹⁷⁹

Οι Gniadecki και συνεργάτες με confocal laser scanning microscopy και TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling) προσπάθησαν να δείξουν διαφορές στην απόπτωση μεταξύ των ακανθολυτικών νοσημάτων.¹⁵⁴

Σύμφωνα με αυτούς, τα αποπτωτικά κύτταρα είχαν πυκνωτικούς πυρήνες και ήταν πολυάριθμα στην κοινή και τη φυλλώδη πέμφιγα στις ακανθολυτικές περιοχές και την αμέσως υποκείμενη επιδερμίδα των πομφόλυγων. Στα νοσήματα Darier, Grover και Hailley-Hailey, ο αριθμός των σεσημασμένων με TUNEL κερατινοκυττάρων ήταν σαφώς μικρότερος. Τα αποπτωτικά κερατινοκύτταρα περιορίζονταν στις περιοχές της δυσκεράτωσης και της ακανθόλυσης και οι πυρήνες των κυττάρων δεν ήταν πυκνωτικοί. Αυτό συμφωνεί με την παραδοσιακή αντίληψη στην ιστοπαθολογική εξέταση των ακανθολυτικών νοσημάτων, σύμφωνα με την οποία ο κυτταρικός θάνατος είναι ταχύς στην κοινή και τη φυλλώδη πέμφιγα σε αντίθεση με τα νοσήματα Grover, Darier και Hailley-Hailey, στα οποία ο κυτταρικός θάνατος είναι μια πιο αργή διαδικασία κατά την οποία τα κερατινοκύτταρα μετατρέπονται σε δυσκερατωσικά κύτταρα.¹⁵⁴

Οι Hashimoto και συνεργάτες, στη μελέτη τους για την υποστήριξη της θεωρίας της βλάβης των ακροσυριγγίων των ιδρωτοποιών αδένων στην αιτιοπαθογένεια της νόσου του Grover, κατέδειξαν με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο περιπτώσεις με απόφραξη των ακροσυριγγίων από πυκνό υλικό που συχνά διαπερνούσε τις πλευρικές ενώσεις των κυττάρων του αυλού, οίδημα των κυττάρων του αυλού, βλάβη των κυττάρων των τοιχωμάτων των πόρων και κυτταρική εκφύλιση.¹⁴⁶ Σε μερικά δείγματα, τα κύτταρα του αυλού του αποφραγμένου πόρου, περιείχαν πολλά λυσοσώματα, γεγονός που κατά τους συγγραφείς θυμίζει εμβρυονικά ακροσυρίγγια (τα λυσοσώματα σε αυτά διαλύουν το κυτταρόπλασμα των τοιχωματικών κυττάρων για να παράγουν ενδοκυτταροπλασματικές κοιλότητες που συνενώνονται για να σχηματίσουν τους αυλούς των πόρων).⁵

ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ

Ο άμεσος και έμμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικός σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες,^{7,33,41,72,90,135} αν και υπάρχουν μελέτες για εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στη βασική μεμβράνη.^{180,181} Έχουν παρατηρηθεί εναποθέσεις: 1) IgM και C3 με κοκκώδη μορφή, στη βασική μεμβράνη-ζώνη και γύρω από τα επιφανειακά αγγεία του χορίου,¹⁸⁰ 2) IgA, C3 και ινωδογόνο στα αγγεία του θηλώδους χορίου,¹⁸¹ 3) IgM και IgA σε κυττοιδή σωμάτια,¹⁸¹ 4) γραμμοειδής εναπόθεση IgG^{182,183} και C3^{91,182} στη βασική μεμβράνη-ζώνη, και τέλος 5) IgG^{6,184} και C3¹⁸² στους διακυττάρους χώρους.

Ο έλεγχος με ανοσοϋπεροξυδάση επίσης κατέδειξε IgG διακυτταρικά μεταξύ των κερατινοκυττάρων στην περιοχή γύρω από τα σημεία διαχωρισμού της επιδερμίδας, πάνω από τη βασική στιβάδα.²⁴ Βιοπτικό υλικό από τη γειτονική μη προσβεβλημένη περιοχή έχει εμφανίσει κοκκώδη εναπόθεση C3 στο χόριο-επιδερμικό όριο,¹⁸² IgM σε κυττοιδή σωμάτια, στο τοίχωμα αγγείων.¹⁸⁰ Τα θετικά ευρήματα στον έμμεσο ανοσοφθορισμό έχουν επιδείξει κυκλοφορούντα αντισώματα σε αντιγόνα διακυτταρικά των βασικών κυττάρων και της βασικής μεμβράνης.¹⁸²

Ο Bystryn ήταν ο μόνος που είχε 5 ασθενείς από τους 11 της μελέτης του με θετικά αντισώματα τόσο σταθερά, όσο και κυκλοφορούντα εναντίον της βασικής μεμβράνης.¹⁸² Πάντως σταθερά ευρήματα ανοσοφθορισμού δεν παρατηρούνται στη νόσο του Grover.^{163,182}

Τα θετικά ευρήματα στον ανοσοφθορισμό σε μερικές μελέτες, οδήγησαν στην υπόθεση ότι μπορεί να υπάρχει μια υποκατηγορία της νόσου του Grover, στην οποία να ενέχονται ανοσολογικά στοιχεία, μέσω διάφορων μηχανισμών.⁴¹ Υπάρχει όμως και η πιθανότητα αυτά απλά να αποτελούν ένα επιφαινόμενο.¹⁸⁵ Αυτό στοιχειοθετείται από το ότι στον ίδιο ασθενή, σε διαφορετικές βιοψίες, εμφανίζονται και διαφορετικά ευρήματα ανοσοφθορισμού.¹⁸⁰ Επιπλέον σε ηλιο-εκτεθειμένο δέρμα υγιών ανθρώπων μπορεί να παρατηρηθεί εναπόθεση IgM στη βασική μεμβράνη-ζώνη και στο τοίχωμα των αγγείων, αλλά και μετά από τραύμα μπορεί να ανευρεθεί IgM, C3 ή ινωδογόνο στη βασική μεμβράνη-ζώνη και το τοίχωμα των αγγείων. Γι' αυτό δεν είναι εύκολη η εκτίμηση της κλινικής και παθοφυσιολογικής σημασίας των αποτελεσμάτων των διαφόρων ευρημάτων του ανοσοφθορισμού.¹⁸⁵

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με μελετητές, το Tzanck test στη νόσο του Grover μπορεί να φανεί χρήσιμο τόσο στην ανάδειξη των ακανθολυτικών κυττάρων, όσο και στη διαφορική διαγνωστική εκτεταμένης ερπητικής λοίμωξης (απουσία πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων και δημιουργία συγκυτίου).¹⁸⁶

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Οι Gretzula και Penneys¹⁴⁹ το 1986 προσπάθησαν να αποδείξουν τη θεωρία της βλάβης στα ακροσυρίγγια και της απελευθέρωσης ουρίας και άλλων ουσιών με αποτέλεσμα την απόφραξη του εκφορητικού πόρου του αδένου και την συνεπακόλουθη ακανθόλυση. Χρησιμοποίησαν ένα πολυκλωνικό αντίσωμα εναντίον του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον κεκαθαρμένης σιελογόνου βλέννης, το οποίο αναγνωρίζει ένα επιτόπιο στον εκκρινή αδένου. Τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά και για τις δύο ουσίες. Επιπρόσθετα παρατήρησαν ότι οι περιοχές της εστιακής ακανθόλυσης δεν Επίσης οι Antley και συνεργάτες¹⁴⁵ προσπάθησαν σε 11 βιοψίες να αποδείξουν την παρουσία καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου και κυτοκερατίνης 7 για να προσδιορίσουν το επιθήλιο των εκκρινών πόρων και την απόφραξή του, ως αίτιο της νόσου του Grover, χωρίς επιτυχία καθώς 8 στις 11 βιοψίες εμφάνισαν ακανθόλυση που δεν σχετιζόταν με τους εκκριτικούς αδένες, σε δύο υπήρχε συσχέτιση και σε μία τα αποτελέσματα δεν ήταν σταθερά. Οι Hashimoto και συνεργάτες χρησιμοποίησαν επίσης καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο και ΙΚΗ-4 για ανοσοϊστοχημεία, τα οποία ήταν θετικά στα ακροσυρίγγια και τις ακανθολυτικές εστίες σε σχέση με αυτά.¹⁴⁶ Επίσης μεγάλα ακανθολυτικά κοκκιώδη κύτταρα ήταν συχνά θετικά για καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο και ΙΚΗ-4 (μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για εκκρινείς αδένες).¹⁴⁶

ΔΕΡΜΑΤΟΣΚΟΠΗΣΗ

Τα δερματοσκοπικά ευρήματα σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη¹⁸⁷, περιλαμβάνουν ένα καφεοειδή σχηματισμό τύπου «αστεριού», ο οποίος όμως δεν είναι παθογνωμονικός για τη νόσο του Grover, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλες βλατιδώδεις δερματοπάθειες που χαρακτηρίζονται από ακανθόλυση ιστοπαθολογικά, όπως το ακανθολυτικό δυσκεράτωμα και η νόσος του Dowling-Degos.¹⁸⁸ Οι σχηματισμοί αυτοί παρουσιάζουν στην επιφάνειά τους μικροαπολέπιση και “μικρορωγμές” που εμφανίζουν λευκωπή περιφέρεια και παρατηρούνται πάνω σε λευκό, ρόδινο ή καφεοειδές υπόστρωμα. Επίσης παρατηρούνται πολύ αχνά, λεπτά και γραμμοειδή αγγεία με συνηθισμένη μορφολογία και λευκωπές άλους, οι οποίες τυπικά εμφανίζονται σε κερατινοποιημένες βλάβες.¹⁸⁸

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπείας για την παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια, καθώς η νόσος τις περισσότερες φορές είναι αυτοπεριοριζόμενη.^{13,35,75,89,91}

Οι ασθενείς καλό είναι να αποφεύγουν την έντονη άσκηση, καθώς και την υπερβολική έκθεση στον ήλιο, μια που αυτά αποτελούν ενοχοποιητικούς παράγοντες έκλυσης της νόσου.²⁵ Τα καταπραυντικά μπάνια με λάδια ή βρώμη και οι κομπρέσες με οξείδιο του ψευδαργύρου ή λοσιόν καλαμίνης, μπορεί να ανακουφίσουν από τον κνησμό και να καθυστερήσουν τη δημιουργία νέων βλαβών.^{6,63} Στα τοπικά σκευάσματα, τα κορτικοστεροειδή⁴ στις πιο ήπιες περιπτώσεις μπορεί να επαρκούν. Επίσης έχει αναφερθεί η χρήση ρετινοϊκού οξέος,²⁸ καλσιποτριόλης,^{189,190} γαλακτικού οξέος 12%²⁸ και ουρίας 10%.¹⁹

Πάντως, κάθε προϊόν που μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό, πρέπει να διακοπεί για την αποφυγή ισομορφικού φαινομένου.⁷⁵

Τα αντισταμινικά από το στόμα μπορεί να προσφέρουν μερική ανακούφιση από τον κνησμό.^{7,191} Έχει δοκιμασθεί η υδροξυζίνη που ήταν βοηθητική σε μερικές περιπτώσεις^{6,192} και θεωρητικά η σετιριζίνη που θα μπορούσε να βοηθήσει χάρη στην επίπτωσή της στη μετανάστευση των ηωσινοφίλων¹⁹³. Παρόλα αυτά, τα αντισταμινικά προσφέρουν μερική βελτίωση και δεν εμποδίζουν την εμφάνιση νέων βλαβών.^{78,135}

Στις πιο βαρείες και επίμονες περιπτώσεις έχουν δοκιμαστεί κορτικοστεροειδή συστηματικά και ρετινοειδή^{7,32,194}

Έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο η πρεδνιζόνη³⁵ όσο και η τριαμσινολόνη,^{32,143} με την τριαμσινολόνη να κρίνεται πιο αποτελεσματική στη μείωση της φλεγμονής και την ανακούφιση από τον κνησμό.¹⁹⁵ Η αρχική δόση των 16mg/24h μειώνεται σε δόση συντήρησης 2-4mg την ημέρα.¹⁹⁵ Δυστυχώς το γεγονός των υποτροπών με τη διακοπή των στεροειδών,^{120,196,197} καθώς και της θυλακίτιδας που μπορεί να κάνουν και να μιμείται τη νόσο του Grover, περιορίζουν τη χρήση τους.

Στην κατηγορία των ρετινοειδών έχει χρησιμοποιηθεί βιταμίνη Α από το στόμα 50000 IUx3/24h για 2 εβδομάδες με μείωση της δόσης σε 50000 IU/24h έως 12 εβδομάδες.^{73,194,198} Αυτή η δόση αν και είναι στο φάσμα της τοξικότητας, φαίνεται να είναι καλά ανεκτή.^{73,194}

Η ισοτρετινοΐνη έχει χορηγηθεί στα 40mg/24h έως 40mg x2/24h για 2 έως 12 εβδομάδες με μείωση της δόσης με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και κλινική βελτίωση μετά από 2-6 εβδομάδες.^{196,198,199} Από τα συνθετικά ρετινοειδή έχει χρησιμοποιηθεί και η ετρετινάτη σε δόσεις από 25mg έως 50mg/24h^{26,60,192} και η ακιτρεκίνη σε δόση 0.5mg/kg την ημέρα.²⁹

Συστηματική αντιβίωση, έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση τυχόν επιλοιμώξεων, όμως χωρίς αποτέλεσμα στη νόσο.² Έχουν χορηγηθεί επίσης πενικιλίνη G,⁴¹ κεφαλοσπορίνες,⁴¹ ερυθρομυκίνη¹⁴ και τετρακυκλίνες¹⁴ χωρίς αποτέλεσμα. Λόγω της κλινικής ομοιότητας της νόσου με την ερπητοειδή δερματίτιδα έχουν δοκιμασθεί δαψόνη^{6,7,184} και σουλφαρυιδίνη,⁶ επίσης χωρίς θετικό αποτέλεσμα. Στις θεραπείες της νόσου έχει δοκιμασθεί και η μεθοτρεξάτη σε δόση 25-50mg την εβδομάδα, η οποία μπορεί να είναι βοηθητική σε μερικές επίμονες περιπτώσεις. Μπορεί να χορηγηθεί σε μία μόνο δόση ή να διαιρεθεί.¹⁹⁸

Αν και έχει αναφερθεί η ηλιακή ακτινοβολία ως ενοχοποιητικός παράγοντας για την εμφάνιση της νόσου του Grover, εντούτοις υπάρχουν αναφορές για αντιμετώπιση των επίμονων περιπτώσεων της νόσου με φωτοθεραπεία²⁰⁰ και φωτοχημειοθεραπεία.^{197,201,202}

Στη φωτοθεραπεία δοκιμάστηκε UVA1 (50j/cm², 1.9/cm² min;26min) έξι φορές την εβδομάδα για τρεις εβδομάδες και μετά δύο φορές την εβδομάδα για τρεις εβδομάδες (αθροιστική δόση 1200j/cm²) με καλά αποτελέσματα.²⁰¹

Με τη φωτοχημειοθεραπεία ο κνησμός συνήθως υποχωρεί μετά από 20-30 συνεδρίες.²⁰¹ Ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι γνωστός¹⁹⁷ ενώ η ίδια μπορεί να προκαλέσει και νόσο του Grover σε ορισμένες περιπτώσεις.²⁰¹

Άλλες θεραπείες που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι Grenz ακτινοβολία (για τις χρόνιες περιπτώσεις),¹⁹⁵ χημικό peeling με TCA²⁰³ και etanercept (βελτίωση μετά από 6 εβδομάδες).²⁰⁴

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΠΑΡΟΜΟΙΑ ΚΛΙΝΙΚΟ-ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ GROVER

1. ΠΕΜΦΙΓΑ

Ο όρος πέμφιγα προέρχεται από την αρχαία λέξη «πέμφιγξ» που σημαίνει πομφόλυγα και περιγράφει μια ομάδα χρόνιων νοσημάτων του δέρματος που χαρακτηρίζονται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων που έχουν στόχο την επιφάνεια των κερατινοκυττάρων με αποτέλεσμα την απώλεια της σύνδεσης μεταξύ των κερατινοκυττάρων μέσω της ακανθόλυσης και του σχηματισμού πομφόλυγας. Η πέμφιγα χωρίζεται σε τρία είδη: την κοινή, με παραλλαγή τη βλαστική πέμφιγα, τη φυλλώδη, με υποκατηγορίες την ερυθριματώδη (εντοπισμένη μορφή) και το fogo selvagem (ενδημική μορφή) και την παρανεοπλασματική. Η επίπτωση τόσο της κοινής, όσο και της φυλλώδους πέμφιγας είναι η ίδια και για τα δύο φύλα.²⁰⁶ Η ηλικία έναρξης της νόσου είναι περίπου τα 50-60 χρόνια, ενώ το φάσμα μπορεί να είναι πολύ μεγάλο, από παιδιά²⁰⁷ έως ηλικιωμένους. Η επίπτωση της κοινής πέμφιγας σε ανθρώπους εβραϊκής και μεσογειακής καταγωγής είναι αυξημένη.

Το κύριο εύρημα της νόσου είναι η παρουσία IgG αντισωμάτων εναντίον της επιφάνειας των κερατινοκυττάρων- της δεσμογλεΐνης 3 στην κοινή και της δεσμογλεΐνης 1 στη φυλλώδη πέμφιγα. Οι δεσμογλεΐνες 1 και 3 είναι μέλη της οικογένειας των καδερινών.²⁰⁸ Οι καδερίνες είναι μια ομάδα από μόρια προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων, που παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία και την διατήρηση της ακεραιότητας των ιστών, και εξαρτώνται από την αντλία ασβεστίου.²⁰⁹ Οι καδερίνες διαίρονται σε δύο βασικές ομάδες, τις κλασικές (E,P, N-καδερίνες), και τις δεσμοσωμιακές καδερίνες (δεσμογλεΐνες και δεσμοκολλίνες). Το κυτταροπλασματικό τους κομμάτι σχετίζεται με τις πρωτεΐνες των πλακών (α και β κατενίνες, πλακογλομίνη), μέσω των οποίων συνδέονται με το κυτταροσκελετικό δίκτυο. Έτσι παρέχουν μια ισχυρή κυτταρική σύνδεση. Με βάση μορφολογικά και βιοχημικά κριτήρια, διακρίνονται δύο βασικοί τύποι σύνδεσης των επιθηλιακών κυττάρων: οι συνδέσεις προσκόλλησης (adherens junctions) και τα δεσμοσώματα.^{210,211} Οι συνδέσεις προσκόλλησης συνδέουν ομάδες μικροϊνιδίων ακτίνης και τα διαμεμβρανικά τους συστατικά αποτελούνται από κλασικές καδερίνες. Αντίθετα τα δεσμοσώματα συνδέουν ενδιάμεσα ινίδια, όπως κερατίνες και περιέχουν δεσμοσωμικές καδερίνες ως διαμεμβρανικά στοιχεία και πλακογλομίνη, πλακοφυλλίνη και δεσμοπλακίνη ως κυτταροπλασματικά στοιχεία. Γενικά οι συνδέσεις προσκόλλησης προσφέρουν μια γρήγορη αλλά ασθενή κυτταρική σύνδεση, ενώ τα δεσμοσώματα παρέχουν μια καθυστερημένη αλλά ισχυρή κυτταρική σύνδεση.

Θεωρείται ότι ο βασικός μηχανισμός της δημιουργίας πομφόλυγας στην πέμφιγα είναι τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και η διακοπή της σύνδεσης των κυττάρων, η

οποία εξαρτάται από τη δεσμογλεΐνη. Παρόλα αυτά, στην πέμφιγα υπάρχει ένα πιο ευρύ κλινικό φάσμα. Αυτό εξηγείται με τη «θεωρία της αντιστάθμισης».

Κάθε υποκατηγορία πέμφιγας έχει το δικό της προφίλ αντι-δεσμογλεΐνης με τη φυλλώδη πέμφιγα να έχει μόνο αντισώματα αντι-δεσμογλεΐνης 1 IgG, την κοινή πέμφιγα με εντόπιση μόνο στους βλεννογόνους να εμφανίζει μόνο αντισώματα αντι-δεσμογλεΐνης-3 IgG και την κοινή πέμφιγα με εντόπιση και στο δέρμα και στους βλεννογόνους να έχει IgG αυτοαντισώματα τόσο έναντι της δεσμογλεΐνης 1, όσο και της δεσμογλεΐνης 3.

Στο δέρμα η δεσμογλεΐνη 1 εκφράζεται σε όλες τις στιβάδες της επιδερμίδας, αλλά περισσότερο στις επιφανειακές, ενώ η δεσμογλεΐνη 3 εκφράζεται στις κατώτερες στιβάδες της επιδερμίδας, κυρίως στη βασική.²¹² Σε αντίθεση, στους βλεννογόνους και οι δύο εκφράζονται σε όλο το πάχος της ακανθωτής στιβάδας με τη δεσμογλεΐνη 1 όμως να εκφράζεται κυρίως σε κατώτερες στιβάδες από αυτές της δεσμογλεΐνης 3. Με το συνδυασμό του προφίλ των αυτοαντισωμάτων και της έκφρασης των δεσμογλεΐνών στο δέρμα, γίνεται κατανοητό το ευρύ φάσμα της κλινικής εικόνας της πέμφιγας, μέσω της θεωρίας της αντιστάθμισης.

A. ΚΟΙΝΗ ΠΕΜΦΙΓΑ

Οι βλάβες της κοινής πέμφιγας είναι χαλαρές πομφόλυγες με λεπτό τοίχωμα, που σπάνε εύκολα. Μπορεί να εμφανιστούν οπουδήποτε πάνω στο δέρμα, πάνω σε ερυθματώδη βάση ή σε φυσιολογικό δέρμα. Το υγρό μέσα στις πομφόλυγες είναι αρχικά διαυγές αλλά μπορεί να γίνει και θολό, αιμορραγικό ή ακόμα και οροπυώδες. Οι πομφόλυγες σπάνε εύκολα σε επώδυνες διαβρώσεις που οροροούν και αιμορραγούν εύκολα. Οι διαβρώσεις πολλές φορές συνενώνονται και αποκτούν μεγάλο μέγεθος, που μπορεί να καλύπτεται μερικώς από εφελκίδες. Οι βλάβες εμφανίζουν μικρή τάση για επούλωση η οποία όμως όταν συμβαίνει δεν καταλείπει ουλώδη ιστό αλλά υπερμελάγχρωση. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κοινή πέμφιγα εμφανίζουν προσβολή των βλεννογόνων, με κύρια εντόπιση το στοματικό βλεννογόνο. Για μερικούς ασθενείς, οι στοματικές βλάβες είναι η μόνη κλινική εκδήλωση. Εξαιτίας της έλειψης συνοχής μέσα στην επιδερμίδα, οι άνω στιβάδες της μετακινούνται πλάγια με την ελάχιστη πίεση ή τριβή σε ασθενείς με ενεργό νόσο (σημείο Nikolsky). Η έλλειψη συνοχής της επιδερμίδας, μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και με επέκταση της πομφόλυγας, όταν εφαρμοσθεί ελαφρά πίεση σε μια ακέραιη πομφόλυγα (σημείο Asboe-Hansen). Χωρίς την κατάλληλη θεραπεία, η πέμφιγα μπορεί να καταλήξει σε θάνατο εξαιτίας της απώλειας ηλεκτρολυτών ή δευτερογενών λοιμώξεων.

Το χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα της κοινής πέμφιγας είναι ο σχηματισμός ενδοεπιδερμικής πομφόλυγας εξαιτίας της ακανθόλυσης, λόγω απώλειας της συνοχής των κερατινοκυττάρων, όμως χωρίς νέκρωσή τους και δυσκεράτωση.²¹³ Η ακανθόλυση συνήθως συμβαίνει πάνω από τη βασική στιβάδα, αλλά ο ενδοεπιδερμικός διαχωρισμός μπορεί να είναι και πιο πάνω, στην ακανθωτή. Στην περιοχή της πομφόλυγας εμφανίζονται ακανθολυτικά κύτταρα καθώς και κυτταρικές αθροίσεις και λίγα φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως ηωσινόφιλα. Υπάρχει απώλεια των δεσμοσωμάτων στα βασικά κύτταρα, διατηρείται όμως η συνοχή με τη βασική μεμβράνη μέσω των ημιδεσμοσωμάτων που δεν προσβάλλονται, δίνοντας ιστολογικά την εντύπωση «ταφικών πλακών» (tomb stones). Σε πρώιμη φάση, μπορεί να παρατηρηθεί σπογγίωση στην επιδερμίδα, μαζί με άνοδο των ηωσινοφύλων σε αυτή, με μικρή ή και καθόλου ακανθόλυση.²¹⁴

Σε συγκριτική μελέτη των CD1a+ LC (κύτταρα Langerhans) της επιδερμίδας και του χορίου, καθώς και των πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων του χορίου (pDCs), μεταξύ της κοινής πέμφιγας, της νόσου του Darier, του LRP (lichen ruber planus) και του φυσιολογικού δέρματος, στην κοινή πέμφιγα παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός CD1a+LCs και δενδριτικών κυττάρων τόσο στην επιδερμίδα όσο και στο χόριο σε σύγκριση με τη νόσο του Darier, αλλά μειωμένος σε σύγκριση με το φυσιολογικό δέρμα.²¹⁵ Παρατηρήθηκε επίσης μεγαλύτερος αριθμός pDCs τόσο στην επιδερμίδα και τις πομφόλυγες, όσο και στο χόριο σε σύγκριση με τη νόσο του Darier.²¹⁵ Το φυσιολογικό δέρμα ήταν αρνητικό για CD123+DCs.

Οι Ito και συνεργάτες σε μελέτη τους για τη συμμετοχή βασεόφιλων σε διάφορες φλεγμονώδεις δερματοπάθειες βρήκαν διήθηση από βασεόφιλα σε μία μόνο περίπτωση κοινής πέμφιγας, από τις 8 που μελέτησαν,³⁸³ γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πιθανώς τα βασεόφιλα έχουν μειωμένη συμμετοχή στην παθογένεια της πέμφιγας.

B. ΦΥΛΛΩΔΗΣ ΠΕΜΦΙΓΑ

Η κλινική εικόνα της φυλλώδους πέμφιγας εκδηλώνεται με εφελκιδωποιημένες διαβρώσεις με απολέπιση, συχνά σε ερυθηματώδη βάση, χωρίς όμως εμφανή προσβολή των βλεννογόνων, ακόμα και σε εκτεταμένη νόσο.

Η έναρξη της νόσου μπορεί να είναι πολύ ήπια, με λίγες διάσπαρτες εφελκιδωποιημένες βλάβες που είναι παροδικές και μπορεί να εκληφθούν ως βλάβες μολυσματικού κηρίου. Συνήθως οι βλάβες της φυλλώδους πέμφιγας είναι σαφώς περιγεγραμμένες, με σηγγατορροϊκή κατανομή (πρόσωπο, τριχωτό και ανώτερος κορμός). Λόγω της επιφανειακής και εύθραυστης πομφόλυγας, πολλές φορές το μόνο εύρημα είναι η εφελκιδοποίηση. Η νόσος μπορεί να παραμείνει εντοπισμένη για χρόνια ή να επεκταθεί ταχύτατα και μερικές φορές να πάρει τη μορφή της γενικευμένης

ερυθροδερμικής δερματίτιδας. Υπάρχει και εδώ, θετικό σημείο Nikolski. Συνήθως λόγω της πιο ήπιας προσβολής, οι ασθενείς παραπονούνται μόνο για καύσο και άλγος στα σημεία των βλαβών.

Ιστοπαθολογικά, οι πρώιμες βλάβες στη φυλλώδη πέμφιγα εμφανίζουν ακανθόλυση στις ανώτερες στιβάδες της επιδερμίδας, κυρίως στην κοκκώδη στιβάδα.²¹⁶ Λόγω της πολύ επιφανειακής θέσης, είναι δύσκολο να βρει κανείς ανέπαφη πομφόλυγα για βιοψία. Συνήθως όμως παρατηρούνται μερικά ακανθολυτικά κύτταρα στην οροφή ή τον πυθμένα της πομφόλυγας. Οι βαθύτερες στιβάδες της επιδερμίδας συνήθως παραμένουν ανέπαφες, μπορεί όμως να παρατηρηθεί και δευτερογενής αποκόλληση της επιδερμίδας στις κεντρικές στιβάδες. Οι επιφανειακές πομφόλυγες της φυλλώδους πέμφιγας είναι ίδιες ιστοπαθολογικά με αυτές που παρατηρούνται στο SSSS (staphylococcal scalded skin syndrome) ή το πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο, καθώς και στα δύο νοσήματα ο στόχος είναι η δεσμογλεΐνη 1. Μερικές φορές η περιοχή της πομφόλυγας περιέχει πολυάριθμα φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως ουδετερόφιλα, ενώ σε πολύ πρώιμες βλάβες μπορεί να παρατηρηθεί ηωσινοφιλική σπογγίωση. Στο χόριο παρατηρείται μέτρια φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση, αποτελούμενη από λεμφοκύτταρα και συχνά ηωσινόφιλα.

Στην ενδημική μορφή της φυλλώδους πέμφιγας (fogo selvegem), μελέτες έδειξαν ότι ο αριθμός των Langerhans κυττάρων (LC) στην περιοχή της βλάβης είναι όμοιος με αυτόν του φυσιολογικού δέρματος, ενώ είναι αυξημένος σε σχέση με το φαινομενικά υγιές δέρμα.²¹⁷ Υπάρχουν όμως και μελέτες που υποστηρίζουν ότι είναι μειωμένος ο αριθμός των LC στην περιοχή της βλάβης σε σύγκριση με το φυσιολογικό δέρμα.²¹⁸ Αντίθετα τα δενδριτικά κύτταρα του χορίου είναι αυξημένα τόσο σε σχέση με το φυσιολογικό δέρμα, όσο και με το φαινομενικά υγιές δέρμα.^{217,218} Το γεγονός της σημαντικής αντιστοιχίας μεταξύ του τίτλου αντισωμάτων στον ορό των ασθενών και του αριθμού των δενδριτικών κυττάρων, φανερώνει ότι τα δενδριτικά κύτταρα του χορίου μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθογένεια της φυλλώδους πέμφιγας.²¹⁷

2. ΝΟΣΟΣ DARIER

Η νόσος Darier περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1889 από τον δερματολόγο Jean Darier στο νοσοκομείο Saint-Louis στο Παρίσι²¹⁹ και από τον καθηγητή της δερματολογίας στο Harvard James C White.²²⁰ Είναι μια γενοδερματοπάθεια που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο. Η επίπτωσή της ποικίλλει από 1/100000 στη Δανία,²²¹ έως 1/55000 στην Αγγλία.²²² Τα δύο φύλα προσβάλλονται με την ίδια συχνότητα. Η κλινική βαρύτητα της νόσου ποικίλλει.

Στην παθογένειά της ενοχοποιείται το γονίδιο ATP2A2, το οποίο προκαλεί τόσο ακανθόλυση, όσο και απόπτωση. Οι μεταλλάξεις του ATP2A2 έχουν σαν αποτέλεσμα την ελλειπή πλήρωση των αποθηκών ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου, με συνέπεια την παρεμπόδιση του σχηματισμού πρωτεϊνών απαραίτητων για τη συνοχή των κυττάρων, με επακόλουθο την ακανθόλυση. Η έλλειψη των αποθηκών Ca^{2+} στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κερατινοκυττάρων, συνδυάζεται επίσης με απόπτωση.

Στο 70% περίπου των ασθενών η νόσος ξεκινάει ανάμεσα στις ηλικίες των 6 έως 20 ετών, με έξαρση γύρω στην εφηβεία.²²³ Οι πρωτοπαθείς βλάβες είναι βλατίδες ερυθρές ή καφεοειδείς, υπερκερατωσικές και μερικές φορές εφελκιδωποιημένες, οι οποίες αναπτύσσονται κυρίως σε «σμηγματορροϊκή» κατανομή που περιλαμβάνει τον κορμό, το τριχωτό (με προσβολή κυρίως στα όρια), το πρόσωπο και τον τράχηλο. Οι βλατίδες δεν περιορίζονται σε τριχικούς θύλακες. Οι βλάβες συχνά συρρέουν και μπορεί να σχηματίσουν θηλωματώδεις μάζες. Μικρές υπομελανωτικές κηλίδες μπορεί να είναι αναμεμιγμένες με τις υπερκερατωσικές βλατίδες. Σπάνια στη νόσο οι φυσαλίδες και οι πομφόλυγες αποτελούν χαρακτηριστικό εύρημα. Σε περίπου 50% των ασθενών στη ραχιαία επιφάνεια των άκρων χειρών και των άκρων ποδών παρατηρούνται επιπεδωμένες βλατίδες στο χρώμα του δέρματος ή καφεοειδείς, που μοιάζουν με ομαλές μυρμηκίες. Στους περισσότερους ασθενείς συνυπάρχει ήπια συμμετοχή των πτυχών. Σχεδόν πάντα παρατηρούνται υπερκερατωσικές βλατίδες στις παλάμες και τα πέλματα μαζί με εμβυθύνσεις της επιδερμίδας με βύσματα κερατίνης και διακοπή των δερμογλυφικών. Τα νύχια είναι εύθραυστα με επιμήκεις ερυθρές ή λευκές γραμμώσεις και τείνουν να σπάνε στις άκρες σε σχήμα V.^{224,225} Όταν υπάρχει εντόπιση στο στόμα, η πιο συχνή θέση είναι στην υπερώα.²²⁶

Οι περισσότεροι ασθενείς παραπονούνται για κνησμό μέτριας έντασης, όπως και για την εμφάνιση και την οσμή που αναδύουν οι βλάβες κυρίως στις πτυχές. Ειδικά οι θηλωματώδεις βλάβες είναι επιρρεπείς σε δευτερογενείς λοιμώξεις από δερματόφυτα και βακτήρια.

Ιστοπαθολογικά, τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου του Darier είναι η ακάνθωση και η δυσκεράτωση. Η ακανθόλυση οφείλεται στην απώλεια της συνοχής μεταξύ των κυττάρων, που οδηγεί σε διαχωρισμό της επιδερμίδας πάνω από τη βασική στιβάδα. Η δυσκεράτωση οφείλεται στην απόπτωση των κερατινοκυττάρων και χαρακτηρίζεται από πύκνωση του πυρήνα και συσσώρευση της κερατίνης που βρίσκεται

γύρω από τον πυρήνα. Στη νόσο του Darier παρατηρούνται δύο είδη δυσκερατωσικών κυττάρων²²⁷: 1) Τα στρόγγυλα σωμάτια (corp ronds) τα οποία είναι ακανθολυτικά κερατινοκύτταρα στην ακανθωτή στιβάδα με βαθυχρωματικούς και μερικώς κερματισμένους πυρήνες οι οποίοι περιβάλλονται από διαυγές κυτταρόπλασμα με μια άλω από συσσωρευμένες δεσμίδες κερατίνης και 2) τα κοκκία (grains), τα οποία είναι μικρά ωοειδή κύτταρα στην κεράτινη στιβάδα και χαρακτηρίζονται από ένα έντονα ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα αποτελούμενο από συσσωρευμένες δεσμίδες κερατίνης οι οποίες περιέχουν παρακερατωσικά πυρηνικά υπολείμματα. Πιθανώς τα στρόγγυλα σωμάτια και τα κοκκία αποτελούν διαφορετικά στάδια της ίδιας παθολογικής διαδικασίας αν και αυτό ακόμα δεν έχει αποδειχθεί. Η επιδερμίδα πάνω από τις εστίες της ακανθόλυσης είναι παχυσμένη και παρουσιάζει θηλωμάτωση και υπερκεράτωση. Στο θηλώδες χόριο παρατηρείται μια ήπια έως μέτρια φλεγμονώδης περιαγγειακή κυτταρική διήθηση αποτελούμενη κυρίως από λεμφοκύτταρα. Πολλές φορές τα χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι εστιακά και έτσι η νόσος συγγέεται με τη νόσο του Grover.

Σε επίπεδο υπερδομής, η απώλεια της συνοχής μεταξύ των κυττάρων αντιστοιχεί σε απώλεια δεσμοσωμάτων και αποσύνδεσης των ινιδίων κερατίνης από τα δεσμοσώματα.¹⁷⁰

Η κυτταρική ανοσία στη νόσο Darier θεωρείται φυσιολογική.²²⁸ Υπάρχει μια προδιάθεση σε διάφορες λοιμώξεις και έχει περιγραφεί και διαταραχή στην κυτταρική ανοσία.²²⁸ Γενικά πιστεύεται πάντως ότι οι λοιμώξεις που εμφανίζονται, οφείλονται σε μείωση της ακεραιότητας του δέρματος, που οδηγεί σε απογύμνωση της επιδερμίδας και επιλοιμώξεις.

Σε μελέτη που έγινε παρατηρήθηκε ότι τόσο τα επιδερμικά, όσο και τα χοριακά CD1a+ LCs ήταν σοβαρά μειωμένα στο σημείο της βλάβης στη νόσο του Darier σε σύγκριση με το φυσιολογικό δέρμα, ενώ επανεμφανίζονταν στο περιβλαβικό δέρμα αν και σε μικρότερο αριθμό σε σύγκριση με το φυσιολογικό δέρμα.²¹⁵ Τα Langerhans κύτταρα ήταν επίσης μικρότερα σε μέγεθος και με μικρότερους δενδρίτες σε σύγκριση με το φυσιολογικό δέρμα.²¹⁵ Η υποομάδα των πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών CD123+ κυττάρων του χορίου ήταν επίσης μειωμένη στο χόριο στη νόσο του Darier σε σύγκριση με την πέμφιγα, ενώ απουσίαζαν τελείως από το φυσιολογικό δέρμα.²¹⁵ Με βάση αυτά τα ευρήματα, οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι η μειωμένη παρουσία των Langerhans κυττάρων και των δενδριτικών κυττάρων στις βλάβες της νόσου του Darier μπορεί να ευθύνεται για τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις που περιπλέκουν τη νόσο.²¹⁵

3. ΝΟΣΟΣ HAILEY-HAILEY

Η νόσος Hailey-Hailey περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1939 από τους Howard και Hugh Hailey. Είναι μια γενοδερματοπάθεια που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο και χαρακτηρίζεται από βλάβες κυρίως στις πτυχές, ιδιαίτερα στις μασχαλιαίες και τις μηροβουβωνικές πτυχές. Οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την Ca^{2+} ATPase (ATP2C1) του συστήματος Golgi, που οδηγούν σε μειωμένα ενδοκυττάρια επίπεδα Ca^{2+} , με αποτέλεσμα την απώλεια της κυτταρικής συνοχής στο επίπεδο της ακανθωτής στιβάδας και την ακανθόλυση (χρειάζονται φυσιολογικά επίπεδα Ca^{2+} για την παραγωγή των υπεύθυνων πρωτεϊνών για τη συνοχή των κερατινοκυττάρων όπως η E-καδερίνη).²²⁹

Η επίπτωση της νόσου είναι παρόμοια με αυτή της νόσου Darier, αλλά η ηλικία έναρξης και η κλινική της έκφραση ποικίλλουν.²³⁰

Η νόσος συνήθως έχει έναρξη τη δεύτερη και την τρίτη δεκαετία, αλλά μπορεί και να καθυστερήσει ως την πέμπτη ή την έκτη δεκαετία.²³⁰ Η κύρια εντόπιση της νόσου είναι στις μασχαλιαίες και τις μηροβουβωνικές περιοχές, τον τράχηλο και γύρω από τον πρωκτό. Το τριχωτό καθώς και η έσω επιφάνεια του αγκώνα, η πίσω επιφάνεια του γόνατος και ο κορμός, προσβάλλονται λιγότερο συχνά. Η παρουσία βλαβών υπομαζικά είναι συνηθισμένη στις γυναίκες ενώ η προσβολή του αιδοίου δεν είναι συχνή.²³¹

Η αρχική βλάβη είναι μια χαλαρή φυσσαλίδα σε ερυθματώδη βάση ή σε φυσιολογικό δέρμα που ρήγνυται εύκολα και γι' αυτό συχνά παραβλέπεται. Έτσι οι πομφόλυγες δίνουν τη θέση τους σε εφελκιδωποιημένες διαβρώσεις ή υγρές βλάβες που τείνουν να επεκταθούν περιφερικά, δημιουργώντας ένα κυκλικό όχθο με μικρές φυσσαλίδες και εφελκίδες. Συχνή είναι η εμφάνιση χρόνιων, υγρών και δύσοσμων βλαβών με θηλωμάτωση και επώδυνες ρωγμές. Η επούλωση γίνεται χωρίς το σχηματισμό ουλής, καταλείποντας μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση.

Ένα διαγνωστικό στοιχείο που μπορεί να βοηθήσει σε περιπτώσεις περιορισμένης ή άτυπης νόσου είναι η παρουσία ασυμπτωματικών λευκών επιμήκων ταινιών στα νύχια των χεριών.²³² Η συμμετοχή του στοματικού βλεννογόνου,²³³ του επιπεφυκότα²³⁴ ή του αιδοίου,²³⁵ είναι σπάνια.

Οι βλάβες μπορεί να είναι επώδυνες και οι ασθενείς παραπονούνται για άσχημη οσμή, κνησμό και εφελκιδοποίηση με περιορισμό των δραστηριοτήτων τους. Η τριβή, η ζέστη και η υγρασία επιδεινώνουν τη νόσο και οι ασθενείς αναφέρουν επιδείνωση τους καλοκαιρινούς μήνες. Ο αποικισμός από μικρόβια και οι δευτερογενείς λοιμώξεις είναι σημαντικοί παράγοντες τροποποίησης της νόσου, ενώ η υπερϊώδης ακτινοβολία δεν φαίνεται να την επηρεάζει.²³⁰

Ιστοπαθολογικά η απώλεια των διακυτταρικών δεσμών και η ακανθόλυση είναι εκτεταμένη στην επιδερμίδα, η οποία εμφανίζει την εικόνα “τοίχου που κατακρημνίζεται”. Οι θηλές του χορίου προέχουν στην κοιλότητα της πομφόλυγας. Σε αντίθεση με τη νόσο του Darier, τα δυσκερατωσικά κύτταρα είναι σπάνια στη νόσο

Hailey-Hailey. Σε πιο χρόνιες περιπτώσεις παρατηρείται υπερπλασία της επιδερμίδας, παρακεράτωση και σχηματισμός εφελκίδων εστιακά. Στο θηλώδες χόριο παρατηρείται μια μέτρια φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση αποτελούμενη κυρίως από λεμφοκύτταρα περιαγγειακά. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικός και έτσι διαφοροδιαγιγνώσκεται και από την κοινή πέμφιγα. Σε επίπεδο υπερδομής η διαταραχή της κυτταρικής συνοχής αντανακλάται στη διάλυση του συμπλέγματος δεσμοσωμάτιο-τονοϊνίδιο, με τη δημιουργία αθροίσεων τονοϊνιδίων γύρω από τον πυρήνα.²³⁶ Ιστοπαθολογικά η νόσος μπορεί να μην μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί από τη νόσο του Grover, τα δυο νοσήματα όμως είναι εύκολο να διαχωρισθούν με βάση την κλινική εικόνα.

4. ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΕΞ ΕΠΑΦΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανισθούν μετά την επαφή του δέρματος με εξωτερικούς παράγοντες. Η δερματίτιδα που προκαλείται μπορεί να είναι είτε ερεθιστικής είτε αλλεργικής αιτιολογίας. Η ερεθιστική εξ επαφής δερματίτιδα είναι υπεύθυνη για το 80% των περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο 20% οφείλεται στην αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα. Αυτές οι δύο είναι κατά πολύ οι πιο συχνές επαγγελματικές δερματοπάθειες.

Η αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα είναι μια καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας που εκλύεται όταν το δέρμα έρθει σε επαφή με χημικές ουσίες στις οποίες το άτομα έχει προηγουμένως ευαισθητοποιηθεί. Η δερματική αντίδραση εξαρτάται από τη συγκεκριμένη χημική ουσία (που βρίσκεται σε κοσμήματα, φυτά, αρώματα, φάρμακα για τοπική χρήση, κ.α.), τη διάρκεια και τη φύση της έκθεσης, καθώς και την «ευαισθησία» του ατόμου.

Οι περισσότερες ουσίες που προκαλούν αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα, θεωρούνται «ασθενείς ευαισθητοποιητές» (weak sensitizers) γιατί δεν προκαλούν δερματίτιδα σε όλα τα άτομα που εκτίθενται σε αυτούς ενώ ακόμα και σε αλλεργικά άτομα η ευαισθητοποίηση μπορεί να χρειαστεί πολλές φορές έκθεση.

Κλινικά εμφανίζεται ως ένα σαφώς περιγεγραμμένο, κνησμώδες και εκζεματικό εξάνθημα, το οποίο μπορεί να είναι οξύ με σχηματισμό πομφολύγων και ορορροή, ή να είναι χρόνια και να εμφανίζεται ως λειχηνοειδής πλάκα με απολέπιση. Η εντόπισή του είναι στο σημείο επαφής με το υπεύθυνο αίτιο και μπορεί να είναι είτε γραμμοειδής, είτε εντοπισμένη στην περιοχή της επαφής.

Ιστοπαθολογικά, παρατηρείται η εικόνα μιας σπογγιωτικής δερματίτιδας με ποικίλου βαθμού σπογγίωση και μια φλεγμονώδη διήθηση του χορίου που αποτελείται από λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και ηωσινοφιλα. Σε πιο έντονες αντιδράσεις, η εκτεταμένη σπογγίωση έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό ενδοεπιδερμικής φυσαλίδας. Στην υποξεία ή χρόνια φάση συχνά αναπτύσσεται ψωριασιόμορφη επιδερμική υπερπλασία.

Σύμφωνα με το ισχύον μοντέλο, η εφαρμογή ενός αλλεργιογόνου στο δέρμα προκαλεί την αύξηση του αντιγόνου στην περιοχή, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των δερματικών δενδριτικών κυττάρων, τη μετανάστευσή τους και την παρουσίαση του αντιγόνου στους επιχώριους λεμφοαδένες, όπου έρχονται σε επαφή με τα CD4+ και τα CD8+ T κύτταρα. Στους λεμφοαδένες, τα CD4+ και CD8+ T κύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται και κατόπιν εισέρχονται στην κυκλοφορία, ξεκινώντας τις ανοσολογικές αντιδράσεις που οδηγούν στην κλινική εικόνα της αλλεργικής εξ επαφής δερματίτιδας.²³⁷ Άλλες μελέτες όμως υποστηρίζουν ότι τα Langerhans κύτταρα στην περίπτωση της αλλεργικής εξ επαφής δερματίτιδας, μπορεί να προάγουν την ανοχή (tolerance) στην ευαισθητοποιούσα ουσία, μέσω της επαφής τους με τα CD8+ T κύτταρα (MHC class I).²³⁸ Κλασικά, η εξ επαφής δερματίτιδα θεωρείται ως κυτταροτοξική

ανοσολογική αντίδραση τύπου I (Th1).²³⁹ Πρόσφατα ευρήματα όμως υποδεικνύουν ότι κάποια απτένια μπορεί να προκαλέσουν υπερευαισθησία εξ επαφής που να εξαρτάται από τη δραστηριότητα των Th2 κυττάρων, όπως και του TNF (παράγοντας νέκρωσης των όγκων).²⁴⁰

Τα μαστοκύτταρα εμφανίζουν αύξηση του αριθμού τους και ενεργοποίηση στην αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα. Έρευνες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι τα μαστοκύτταρα μαζί με τον TNF και την MIP-2 (macrophage inflammatory protein) συμμετέχουν στην ανάπτυξη ευαισθητοποίησης από επαφή.²⁴¹ Οι Suto και συνεργάτες παρατήρησαν ότι τα μαστοκύτταρα είναι υπεύθυνα για τη μετανάστευση των δενδριτικών κυττάρων στους λεμφαδένες κατά τη διάρκεια των εξ επαφής αντιδράσεων υπερευαισθησίας, καθώς και ότι ο TNF που παράγεται από αυτά παίζει σημαντικό ρόλο.²⁴² Ενδιαφέρον θα ήταν να προσδιορισθεί το κατά πόσο υπάρχει μια συνιστώσα αντίδρασης άμεσου τύπου (μέσω της IgE) στην εξ επαφής δερματίτιδα στους ανθρώπους μια που σε έρευνες στα ποντίκια έχει βρεθεί ότι συμμετέχει.²⁴³ Νεότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι τα βασεόφιλα είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση χρόνιας αλλεργικής αντίδρασης μέσω IgE, ανεξάρτητα από τη συμμετοχή μαστοκυττάρων και T-κυττάρων.³⁸⁴ Τα μαστοκύτταρα και τα T-κύτταρα φαίνεται ότι ευθύνονται για την άμεση και όψιμη αντίδραση υπερευαισθησίας αλλά όχι για την επιβραδυνόμενη, η οποία φαίνεται ότι ελέγχεται από τα βασεόφιλα μέσω της IgE και του FcRI.³⁸⁴

ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΕΧΟΥΝ ΕΡΕΥΝΗΘΕΙ ΣΤΑ ΑΝΩΤΕΡΩ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

1. ΚΥΤΤΑΡΑ LANGERHANS ΚΑΙ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Το δέρμα είναι ένα όργανο ενεργό ανοσολογικά. Το ανοσοποιητικό σύστημα του δέρματος περιλαμβάνει τα κερατινοκύτταρα και τα Langerhans κύτταρα στην επιδερμίδα, τα δενδριτικά κύτταρα, τους ινοβλάστες και τα μαστοκύτταρα στο χόριο, καθώς και τα T και B λεμφοκύτταρα στους επιχώριους λεμφαδένες.²⁴⁴

Τα Langerhans κύτταρα (LC) περιγράφησαν για πρώτη φορά από τον Paul Langerhans το 1868, ως δενδριτικά κύτταρα με εντόπιση στην επιδερμίδα.²⁴⁵ Λόγω της «δενδριτικής» τους εικόνας (κυτταροπλασματικές προσεκβολές), θεωρούνταν ότι είχαν νευρική προέλευση. Περισσότερα από 100 χρόνια αργότερα φάνηκε ότι προέρχονταν από το μυελό των οστών και ότι αρχίζουν να εμφανίζονται στην επιδερμίδα περίπου την έβδομη εβδομάδα της κύησης.²⁴⁶

Στα επόμενα χρόνια εντοπίστηκε η σχέση μεταξύ των Langerhans κυττάρων και του νευρικού συστήματος, με την παρατήρηση ότι τα Langerhans κύτταρα έχουν στενή σχέση με τις νευρικές ίνες και ότι τα νεύρα, μέσω νευροπεπτιδίων, μπορούν να τροποποιήσουν τη λειτουργία των Langerhans κυττάρων.^{247,248}

Αποτελούν το 2-8% του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού της επιδερμίδας, έχουν χαμηλό «turnover» και, όπως τα μελανοκύτταρα, δεν σχηματίζουν ενώσεις με κανένα άλλο κύτταρο (απουσία δεσμοσωμάτων) με το οποίο έρχονται σε επαφή. **Η κατανομή και ο αριθμός τους είναι σταθερός για μια συγκεκριμένη περιοχή του σώματος**, ενώ ο πληθυσμός τους μειώνεται με την ηλικία και την υπεριώδη ακτινοβολία.²⁴⁹ Βρίσκονται κατανεμημένα σε όλες τις στιβάδες της επιδερμίδας, κυρίως όμως πάνω από τη βασική στιβάδα, ενώ ανευρίσκονται και 1)σε άλλα πλακώδη επιθήλια όπως η στοματική κοιλότητα, ο οισοφάγος και ο κόλπος, 2)στο σπλήνα, το θύμο αδένα και τους λεμφαδένες και τέλος 3)στο χόριο.

Αποτελούν τμήμα μιας ευρύτερης ομάδας κυττάρων που συμμετέχουν στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού και ονομάζονται «δενδριτικά κύτταρα» (dendritic cells). Τα δενδριτικά κύτταρα αποτελούν τη σύνδεση μεταξύ της έμφυτης (innate) και της επίκτητης ανοσίας και ρυθμίζουν το αν θα προκληθεί ανοσία ή ανοχή (tolerance). Ο ρόλος τους είναι αντιγονοπαρουσιαστικός, μεταφέροντας αντιγόνα από το δέρμα στους λεμφαδένες και εκλύοντας ανοσολογικές αντιδράσεις.

Το σύστημα των δενδριτικών κυττάρων είναι ετερογενές και αποτελείται από διαφορετικές κατηγορίες κυττάρων, οι οποίες διαφέρουν τόσο στην έκφραση των ανοσοϊστοχημικών δεικτών, όσο και στα ειδικά λειτουργικά χαρακτηριστικά ως προς την επίκτητη ανοσία. Μελέτες που έχουν γίνει προτείνουν την παρουσία διαφορετικών πρόγονων-κυττάρων: της λεμφοειδούς σειράς από την οποία προέρχονται τα πρόδρομα κύτταρα που θα διαφοροποιηθούν σε δενδριτικά κύτταρα του θύμου, διαπλεκόμενα

δενδριτικά κύτταρα (interdigitating) και πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα, και της μυελοειδούς σειράς, από την οποία προέρχονται τα πρόδρομα κύτταρα της σειράς των μονοκυττάρων/μακροφάγων, των Langerhans κυττάρων, των δενδριτικών κυττάρων του διάμεσου ιστού, των δενδριτικών κυττάρων των βλαστικών κέντρων, καθώς και αυτών του περιφερικού αίματος.²⁵⁰ Αυτό υποδηλώνει ότι κάτω από ειδικές περιβαλλοντικές συνθήκες κοινά πρόδρομα κύτταρα μπορεί να δημιουργήσουν διαφορετικές υποκατηγορίες δενδριτικών κυττάρων.^{251,367}

Οι δύο κύριες υποκατηγορίες στο δέρμα είναι: τα **μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα** (myeloid dendritic cells) και τα **πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα** (plasmacytoid dendritic cells).²⁵² Στα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα ανήκουν κυρίως τα CD1a+ Langerhans κύτταρα της επιδερμίδας, τα CD1a+ Langerhans κύτταρα του χορίου (Langerin-) και τα CD 14+ δενδριτικά κύτταρα (Langerin-) που ανευρίσκονται στο χόριο.²⁵² Υποστηρίζεται ότι τα CD 14+ δενδριτικά κύτταρα του χορίου είναι υπεύθυνα για το χυμικό σκέλος, ενώ τα Langerhans κύτταρα είναι υπεύθυνα για το κυτταρικό σκέλος της επίκτητης ανοσίας.²⁵² Οι Klechevsky και συνεργάτες²⁵³ αναφέρουν στη μελέτη τους ότι τα CD14+ δενδριτικά κύτταρα ενεργοποιούν τη μετατροπή των CD4+ T λεμφοκυττάρων σε κύτταρα που προκαλούν τη μετατροπή των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα.

Τα πλασματοκυτταροειδή κύτταρα είναι μια υποκατηγορία των δενδριτικών κυττάρων που φαίνεται ότι ειδικεύεται στην αναγνώριση της ιογενούς φλεγμονής.²⁵⁴ Κατά τη διάρκεια αυτής της φλεγμονής, τα πλασματοκυτταροειδή κύτταρα παράγουν μεγάλες ποσότητες ιντερφερόνης I (INF-α και INF-β), η οποία με τη σειρά της προάγει τη συγκέντρωση CD8+ T λεμφοκυττάρων. Με αυτό τον τρόπο αποτελούν ένα σημαντικό στοιχείο στην άμυνα του οργανισμού εναντίον των ιών.²⁵⁵ Τα πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα φαίνεται ότι παίζουν συγκεκριμένο ρόλο στην παθογένεια του ερυθματώδους λύκου, στον οποίο τα αυξημένα επίπεδα INF-α σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου.²⁵⁶ Έχει βρεθεί αυξημένος αριθμός πλασματοκυτταροειδών κυττάρων στις δερματικές βλάβες του ερυθματώδους λύκου σε σχέση με το περιφερικό αίμα,²⁵⁷ καθώς και μειωμένος στην περίπτωση της ατοπικής δερματίτιδας.

Σε αντίθεση με το φυσιολογικό δέρμα που περιέχει κυρίως Langerhans κύτταρα, η επιδερμίδα που φλεγμαίνει περιέχει εκτός από τα κλασικά Langerhans κύτταρα που έχουν σωμάτια Birbeck (CD1a+++ , HLA-DR+++ , CD11b-) και τα φλεγμονώδη δενδριτικά επιδερμικά κύτταρα, από τα οποία απουσιάζουν τα σωμάτια του Birbeck (CD1a+ , HLA-DR+++ , CD11b+++)²⁵⁸ και τα οποία φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας.²⁵⁹

Τα κύτταρα Langerhans δεν είναι εύκολο να αναγνωριστούν με την απλή χρώση της αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Εμφανίζονται σαν «διαυγή κύτταρα» με την παρουσία διαυγούς άλου γύρω από τον πυρήνα τους (αποτέλεσμα της ιστολογικής κατεργασίας) και είναι κυρίως εγκατεστημένα πάνω από τη βασική στιβάδα, έως τη μέση της ακανθωτής στιβάδας.²⁶⁰ Αναγνωρίζονται κυρίως στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από τα

μοναδικά κυτταροπλασματικά τους οργανύλλια, τα σωματίδια Birbeck (σε σχήμα ρακέτας). Πρόσφατα βρέθηκε ότι η Langerin, μια λεκτίνη, προάγει το σχηματισμό αυτών των οργανυλλίων. Έτσι η δημιουργία των σωματίων Birbeck φαίνεται ότι είναι το αποτέλεσμα της λειτουργίας της Langerin (κατά τη διαδικασία της δέσμευσης του αντιγόνου), επιτρέποντας τη διέλευση του αντιγόνου μέσα από αυτά τα οργανύλλια και παρέχοντας πρόσβαση σε μια μη κλασική οδό επεξεργασίας του αντιγόνου.²⁶¹ Μελέτες έχουν δείξει ότι η langerin, όπως και ο CD1a, είναι αντιγονοπαρουσιαστικά μόρια που εκφράζονται ιδιαίτερα από τα Langerhans κύτταρα και ο ρόλος τους είναι η παρουσίαση των μη πεπτιδικών αντιγόνων στα T κύτταρα.²⁶²

Ανοσοϊστοχημικά τα Langerhans κύτταρα μπορεί να σημανθούν με CD45, αντιγόνα MHC class II (HLA-DR), CD1a, S-100 πρωτεΐνη και Langerin. Από αυτά, ο πιο χρήσιμος δείκτης είναι το CD1a καθώς είναι ο μόνος που εκφράζεται στην επιδερμίδα αποκλειστικά στα Langerhans κύτταρα, τόσο στο φλεγμονώδες, όσο και στο υγιές δέρμα.²⁶³

Τα LC αντιδρούν ανοσολογικά με αντισώματα εναντίον διαφόρων μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (cell adhesion molecules) καθώς και μέλη της οικογένειας CD11/CD18 των ιντεγκρινών. Η ρύθμιση της προσκόλλησης των Langerhans κυττάρων με τα κερατινοκύτταρα παίζει σημαντικό ρόλο στη μετακίνηση και λειτουργία τους,²⁶⁴ πιθανώς μέσω κυτοκινών όπως ο TNF-α.²⁶⁵

Μετά την ένωση του αντιγόνου στην επιδερμίδα, τα κύτταρα Langerhans ενεργοποιούνται και ωριμάζουν, αποκτώντας την ικανότητα να δεσμεύσουν αντιγόνα και να εκφράσουν πεπτιδιά τους μαζί με πρωτεΐνες του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στην επιφάνειά τους. Η κινητοποίηση των Langerhans κυττάρων μακριά από την επιδερμίδα είναι αποτέλεσμα διαφόρων ερεθισμάτων που περιλαμβάνουν αλλεργιογόνα,²⁶⁶ ερεθιστικές ουσίες²⁶⁷, μικρόβια, ιούς, καθώς και υπεριώδη ακτινοβολία²⁶⁸. Από διάφορες μελέτες υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η μετακίνηση αυτή ρυθμίζεται από κυτοκίνες, ιδιαίτερα τον TNF-α και την IL-1β. Η μετανάστευση στους λεμφαδένες γίνεται μέσω των απαγωγών λεμφαγγείων. Εκεί παρουσιάζουν το αντιγόνο στα λεμφοκύτταρα. Κατά τη διάρκεια της μετανάστευσής τους, ωριμάζουν και αποκτούν την ικανότητα να διεγείρουν τη βοηθητική (helper) ή κυτταροτοξική ιδιότητα στα T λεμφοκύτταρα. Η δράση τους είναι τόσο στη διέγερση κυττάρων δράσης (effector cells), όσο και κυττάρων μνήμης, τα οποία παίζουν διαφορετικούς ρόλους στην προστασία εναντίον διαφόρων λοιμώξεων. Τα CD8+ T λεμφοκύτταρα, που στην πλειονότητά τους γίνονται κυτταροτοξικά κύτταρα, αναγνωρίζουν αντιγόνα που είναι συνδεδεμένα με μόρια τάξης I του MHC, ενώ τα CD4+ T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα σε συνδυασμό με MHC τάξης II μόρια. Η παρουσίαση των αντιγόνων που είναι συνδεδεμένα με μόρια MHC τάξης II εξαρτάται βασικά από τα δενδριτικά κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των Langerhans κυττάρων), τα B λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα/μακροφάγα. Η τάξη II του MHC στοχεύει κυρίως σε εξωγενή (και σπάνια ενδογενή) αντιγόνα.

Τα Langerhans κύτταρα ενέχονται κυρίως στη λειτουργία των CD4+ και CD8+ T κυττάρων και επάγουν κατά προτίμηση κυτοκίνες του τύπου Th2.²⁵³

Παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσοεπιτήρηση του δέρματος και στην αντίδραση του οργανισμού έναντι ξένων ουσιών (αντιγόνων) και με αυτό τον τρόπο συμβάλλουν στη διατήρηση της ακεραιότητας και της ομοιοστασίας του.

Εκτός από τα βακτήρια, οι διάφορες φλεγμονώδεις παθήσεις μπορεί να συμβάλουν επίσης στη διαφοροποίηση των άωρων Langerhans κυττάρων, με την αύξηση της έκφρασης της Langerin και να επιτρέπουν την συγκέντρωσή τους με τη μορφή των άωρων δενδριτικών κυττάρων στις T περιοχές των επιχώριων λεμφαδένων. Εκεί ανάλογα με περαιτέρω ερεθίσματα, είτε συμβάλουν στην ανοχή (tolerance), είτε μετά από ωρίμανση ξεκινούν την ανοσολογική απάντηση.²⁶⁹

Έτσι τα Langerhans κύτταρα αλλά και τα δενδριτικά κύτταρα του χορίου συμμετέχουν σε πολλές φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις αλλά και όγκους.

Έχει βρεθεί **αυξημένος αριθμός Langerhans κυττάρων στην ουλίτιδα,**²⁷⁰ **στον ομαλό λειχήνα της στοματικής κοιλότητας**²⁷¹, **στην υποτροπιάζουσα αφθώδη στοματίτιδα** και στο **σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet,**²⁷² καθώς και στον **καρκίνο του στόματος.**²⁷³ Φαίνεται ότι σε αυτές τις παθήσεις υπάρχει στενή σχέση των Langerhans κυττάρων με τα T λεμφοκύτταρα, όπως και ότι τα Langerhans κύτταρα της στοματικής κοιλότητας είναι πιο αποτελεσματικά στη διέγερση αλλογενών (allogeneic) T κυττάρων, εκφράζοντας ίσως έτσι την αυξημένη ανοσογονικότητα των δενδριτικών κυττάρων της στοματικής κοιλότητας.²⁷⁴

Στο **μελάνωμα** παρατηρείται αύξηση τόσο των Langerhans κυττάρων, όσο και των άωρων δενδριτικών κυττάρων (κυρίως πλασματοκυτταροειδών) στην περιοχή γύρω από τον όγκο, καθώς και στον φρουρό λεμφαδένα,²⁷⁵ ενώ απουσιάζουν από την περιοχή του όγκου. Τα πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα είναι, όπως έχει αναφερθεί, σημαντικοί παραγωγοί INF-α και ωριμάζουν σε αποτελεσματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που διεγείρουν την T-κυτταρική απάντηση. Οι δύο αυτές λειτουργίες είναι βασικές για την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού απέναντι στο μελάνωμα και εξηγεί την παρουσία φλεγμονής στην περιοχή γύρω από τον όγκο.²⁷⁵

Στη **σπογγοειδή μυκητίαση** επίσης παρατηρείται αυξημένος αριθμός CD1a + δενδριτικών κυττάρων του χορίου και CD 8+ T κυττάρων, ανάλογα με την αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων.²⁷⁶ Φαίνεται ότι αυτά απαντούν στην έκθεση σε αντιγόνα του όγκου, ιδιαίτερα όταν αυξάνεται η διήθηση από νεοπλασματικά κύτταρα.²⁷⁶ Τα αποτελέσματα αυτά σύμφωνα με τους ερευνητές ενισχύουν την άποψη ότι η σπογγοειδής μυκητίαση προέρχεται από την νεοπλασματική μεταλλαγή των T βοηθητικών κυττάρων που συμμετέχουν στις δερματικές ανοσολογικές απαντήσεις.²⁷⁶

Σε **λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα** μετά από χορήγηση φαρμάκου, η είσοδος του αντιγόνου είναι σε απομακρυσμένη περιοχή. Έτσι η επεξεργασία και η παρουσίαση του αντιγόνου έχει ως αποτέλεσμα τη **μείωση της ενεργοποίησης των Langerhans κυττάρων.** Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε περιπτώσεις **λειχηνοειδών**

αντιδράσεων του στοματικού βλεννογόνου σε περιοχές με αποκαταστάσεις με αμαλγάματα.²⁷⁷ Σε μια άλλη μελέτη, ο αριθμός των HLA-DR+ Langerhans κυττάρων στις λειηνοειδείς αντιδράσεις ήταν αισθητά μικρότερος από τον αριθμό τους στον ομαλό λειχήνα.²⁷⁸

Με την **αύξηση της ηλικίας μειώνεται ο αριθμός των επιδερμικών Langerhans κυττάρων**, καθώς και η ικανότητά τους για μετανάστευση μετά από διέγερση με TNF-α.²⁶⁵ Αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν τη σημασία στις αλλαγές που συμβαίνουν στα Langerhans κύτταρα με την ηλικία, γεγονός που μπορεί να εξηγεί την διαφορετική ανοσολογική λειτουργία του δέρματος στους ηλικιωμένους.

2. ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα μαστοκύτταρα πρωτοπεριγράφησαν από τον Paul Ehrlich το 1878 με βάση τη χαρακτηριστική τους χρώση, καθώς και τα μεγάλα κοκκία του κυτταροπλάσματός τους, γεγονός που έδωσε την λανθασμένη εντύπωση στον Ehrlich ότι χρησίμευαν στην θρέψη του γύρω ιστού (από τη Γερμανική λέξη “mastzellen” που σημαίνει παχιά κύτταρα).

Ο πρόγονος του μαστοκυττάρου είναι το πολυδύναμο CD34+ βλαστικό κύτταρο που βρίσκεται στο μυελό των οστών. Μετά την έξοδο από τον μυελό των οστών ως πρόγονο κύτταρο τύπου μονοκυττάρου, το μαστοκύτταρο εισέρχεται παροδικά στην κυκλοφορία και μετά μεταναστεύει στους ιστούς όπου διαφοροποιείται και ωριμάζει με την έκφραση συγκεκριμένων πρωτεασών και πρωτεογλυκανών. Η θέση όπου εγκαθίσταται ένα μαστοκύτταρο πιθανά προσδιορίζει και τα ακριβή χαρακτηριστικά του.²⁷⁹

Τα μαστοκύτταρα είναι εγκατεστημένα σε διάφορους ιστούς και όργανα αν και **η μεγαλύτερη πυκνότητά τους βρίσκεται σε θέσεις μεταξύ εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος (συνδετικό ιστό και βλεννογόνους)**, όπου μπορούν να αντιδράσουν σε εξωτερικά ερεθίσματα. Τέτοιες θέσεις είναι το χόριο του δέρματος, ο εντερικός βλεννογόνος, ο επιπεφυκότας και οι πνευμονικές κυψελίδες και αεραγωγοί. Εκτιμάται ότι αν όλα τα μαστοκύτταρα στο σώμα σχημάτιζαν ένα όργανο, η μάζα τους θα ήταν ανάλογη με αυτή του σπλήνα.²⁸⁰

Αποτελούν ένα ανομοιογενή κυτταρικό πληθυσμό με διαφορές στην ανάπτυξη, στους μεσολαβητές, στην υπερδομή και στην ικανότητά τους να αλληλεπιδρούν με το τοπικό περιβάλλον. Φαίνεται λοιπόν ότι το μαστοκύτταρο έχει πολλούς διαφορετικούς ρόλους, όχι μόνο σε αλλεργικά νοσήματα, αλλά και σε πολλές άλλες φυσιολογικές, παθολογικές και ανοσολογικές διεργασίες. Έχουν αναγνωρισθεί δύο τύποι μαστοκυττάρων: του συνδετικού ιστού και των βλεννογόνων η λειτουργία των οποίων εξαρτάται από τα T κύτταρα,²⁸¹ αν και πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι αυτός ο διαχωρισμός δεν είναι δόκιμος και ότι στους ανθρώπους το καλύτερο κριτήριο για την κατηγοριοποίηση των μαστοκυττάρων είναι η έκφραση των πρωτεασών- τρυπτάσης και χυμάσης.²⁸²

Τα μαστοκύτταρα στο συνδετικό ιστό μπορεί να αναγνωρισθούν από τη μεταγχρωμασία των κοκκίων τους με toluidine blue ή giemsa. Τα κυτταροπλασματικά κοκκία των μαστοκυττάρων περιέχουν μακρομοριακά συμπλέγματα πρωτεασών και πρωτεογλυκανών. Μαστοκύτταρα που περιέχουν μόνο τρυπτάση (φαινότυπος MC_T) ανευρίσκονται κυρίως στον εντερικό βλεννογόνο και τον πνεύμονα, ενώ μαστοκύτταρα που περιέχουν και χυμάση ή καρβοξυπεπτιδάση (φαινότυπος MC_{TC}) ανευρίσκονται κυρίως στο δέρμα και στον υποβλεννογόνο του εντέρου. Μαστοκύτταρα με μόνο χυμάση (φαινότυπος MC_C) έχουν παρατηρηθεί στο δέρμα, τους λεμφαδένες και τον εντερικό υποβλεννογόνο.²⁸³

Η ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων γίνεται μέσω του υποδοχέα FcεRI που εκφράζεται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, των βασεόφιλων και των Langerhans κυττάρων. Στα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα ο FcεRI έχει μια τετραμερή δομή που αποτελείται από μια αλυσίδα α που συνδέει το Fc τμήμα της IgE, μια διαμεμβρανική αλυσίδα β και δύο δισουλφιδικές αλυσίδες γ που συμμετέχουν στη μετάδοση του σήματος. Ο υποδοχέας FcεRI στα μαστοκύτταρα είναι τόσο υψηλής συγγένειας με την IgE, που ο δεσμός τους είναι πρακτικά μη αναστρέψιμος. Ο δεσμός του υποδοχέα με την IgE, προκαλεί την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την έκλυση διάφορων μεσολαβητών στο διάμεσο ιστό.

Παράγοντες που προκαλούν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων είναι:

A. Μη ανοσολογικοί

- Φυσικό τραύμα (θερμικό)
- Χημικές ουσίες οπιούχα
αλκοόλ
φάρμακα όπως πολυμυξίνη
δηλητήρια
σκιαγραφικές ουσίες
- Νευροπεπτίδια substance P
VIP
Σωματοστατίνη
Καλσιτονίνη

B. Ανοσολογικοί

- IgE
- TNFα (παράγοντας νέκρωσης του όγκου)
- IL-1
- Ενεργοποιημένες πρωτεΐνες του συμπληρώματος (C3a, C4a, C5a)²⁷⁹
- Μείζονα βασική πρωτεΐνη των ηωσινοφίλων

Τα προϊόντα έκλυσης από τα κοκκία των μαστοκυττάρων είναι:

A. Προσχηματισμένοι μεσολαβητές φλεγμονής

- Ισταμίνη
- Πρωτεογλυκάνες (ηπαρίνη, θειική χονδροϊτίνη)
- Πρωτεάσες σερίνης (τρυπτάση, χυμάση, καθεψίνη G, καρβοξυπεπτιδάση)
- Όξινες υδρολάσες
- TNF-α, IL-4, IL-5, IL-6

- b-FGF(αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών), VEGF(αυξητικός παράγοντας ενδοθηλίου αγγείων)
- NCF (χημειοτακτικός παράγοντας ουδετεροφίλων)
- ECF-A (χημειοτακτικός παράγοντας ηωσινοφίλων αναφυλαξίας)
- Β-εξοσαμινιδάση, β-γλυκουρονιδάση, κ.α.

B. Νεοσχηματιζόμενοι μεσολαβητές φλεγμονής (εισοσανοειδή)

- Θρομβοξάνη (TXA₂)
- Προσταγλανδίνες (PGD₂, PGF_{2a})
- Λευκοτριένια (LTC₄, LTD₄, LTE₄)
- Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)

Βιολογική δράση των κλασικών μεσολαβητών των μαστοκυττάρων

Η ισταμίνη είναι μια βιογενής αμίνη που παράγεται από τα μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα αιμοπετάλια και αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία. Η αποκοκκίωση και η απελευθέρωση της ισταμίνης συμβαίνει τόσο μετά από ανοσολογικά όσο και μη ανοσολογικά ερεθίσματα. Η δράση της επιτυγχάνεται μέσω των H₁, H₂, και H₃ υποδοχέων. Όταν γίνεται μέσω των H₁ υποδοχέων στα κύτταρα- στόχους έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, τη σύσπαση των λείων μυικών ινών των βρόγχων και του εντέρου, την παραγωγή βλέννης, την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και τη χημειοταξία των ουδετεροφίλων και των ηωσινοφίλων. Η δράση μέσω των H₂ υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, έκκριση γαστρικού οξέος, παραγωγή βλέννης από τους αεραγωγούς και μείωση της χημειοταξίας των ουδετεροφίλων και των ηωσινοφίλων. Οι H₃ υποδοχείς που βρέθηκαν πρόσφατα στο ΚΝΣ και στους πνεύμονες ελέγχουν το σχηματισμό και την έκλυση ισταμίνης μέσω ανάδρομης αντίδρασης.

Η ηπαρίνη είναι μια θειϊκή πρωτεογλυκάνη στην οποία οφείλεται η μεταχρωματική ικανότητα των μαστοκυττάρων. Η ηπαρίνη χρησιμεύει στη σταθεροποίηση της ισταμίνης και των πρωτεασών μέσα στα εκκριτικά κοκκία. Είναι μια ουσία με αντιπηκτική ιδιότητα που αναστέλλει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος σε διάφορα στάδια και ενισχύει τη δράση αγγειογόνων παραγόντων όπως ο bFGF (αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών). Η **θειϊκή χονδροϊτίνη**, όπως και η ηπαρίνη, έχει δράση στην ενεργοποίηση της οδού των κινινών και στη σταθεροποίηση των πρωτεασών.²⁸⁴

Η τρυπτάση είναι η κύρια πρωτεάση του ανθρώπινου μαστοκυττάρου²⁸⁵ και βρίσκεται σε σύμπλεγμα με την ηπαρίνη. Αυτά τα συμπλέγματα είναι διαφορετικά από αυτά που περιέχουν χυμάση ή καρβοξυπεπτιδάση, συνεπάγοντας έτσι, και μια διαφορετική διεργασία των πρωτεασών.²⁸⁶ Η τρυπτάση είναι ένα προϊόν που βρίσκεται σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα στα μαστοκύτταρα και είναι ένας χρήσιμος δείκτης *in situ*

αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων γιατί ο βιολογικός χρόνος ημίσειας ζωής της είναι μεγαλύτερος από αυτόν της ισταμίνης.²⁸⁷

Αδρανοποιεί το ινωδογόνο καθώς και ορισμένα νευροπεπτίδια, συμπεριλαμβανομένου του βρογχοδιασταλτικού αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου. Ενεργοποιεί τις μεταλλοπρωτεϊνάσες των ιστών, όπως και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και τη σύνθεση του mRNA για προ-κολλαγόνο στις καλλιέργειες.²⁸⁸ Επίσης δρα χημειοτακτικά για τα ηωσινόφιλα²⁸⁹ και αυξάνει τη σύνθεση της IL8 και την έκφραση του ICAM-1 (διακυττάριο μόριο προσκόλλησης 1) στα κύτταρα του βρογχικού επιθηλίου²⁹⁰. Τέλος, συμμετέχει στη δημιουργία της βραδυκινίνης και του C3a.

Ο υποπληθυσμός MC_{TC} των μαστοκυττάρων περιέχει χυμάση και/ή καθεψίνη G. Η **χυμάση** είναι 100 φορές πιο ισχυρή από το ACE (μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης) στη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε II. Αδρανοποιεί τη βραδυκινίνη και τα νευροπεπτίδια, substance P και αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο. Η χυμάση συμμετέχει στην αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλειας ουσίας μέσω της ενεργοποίησης της MMP-2 (μεταλλοπρωτεϊνάσης 2) και στη μετατροπή της πρόδρομης μορφής της IL-1β στην ενεργό μορφή.²⁹¹

Η **καρβοξυπεπτιδάση A** η οποία εκφράζεται μόνο στα μαστοκύτταρα του εντερικού υποβλεννογόνου και του δέρματος με φαινότυπο MC_{TC} αποτελεί ίσως τον πιο ειδικό δείκτη μαστοκυττάρων μέχρι σήμερα. Η δράση της έγκειται στη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II καθώς και στην αποδόμηση των νευροπεπτιδίων.

Ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF-α) εκκρίνεται από τα μαστοκύτταρα τόσο ως προσχηματισμένος όσο και ως νεοσχηματιζόμενος μεσολαβητής, μετά τη σύνδεση με την IgE.²⁹² Ο TNF-α επιδρά στα μονοκύτταρα/μακροφάγα αυξάνοντας τη χημειοταξία τους, την κυτταροτοξικότητά τους καθώς και παρατείνοντας την επιβίωσή τους. Στην αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα προάγει τη μετανάστευση των αντιγονοπαρουσιαστικών Langerhans κυττάρων καθώς και των άωρων δενδριτικών κυττάρων του χορίου, στους επιχώριους λεμφαδένες,²⁹³ όπως και την ωρίμανση των Langerhans κυττάρων.²⁹⁴ Επίσης αυξάνει τη χημειοταξία και κυτταροτοξικότητα των ηωσινόφιλων και βασεόφιλων, όπως και την έκκριση ισταμίνης και τρυπτάσης από τα μαστοκύτταρα. Στους ινοβλάστες αυξάνει τη χημειοταξία και την ανάπτυξη, ενώ δρα ανασταλτικά στη σύνθεση του κολλαγόνου και προάγει την παραγωγή κολλαγενάσης μαζί με τη σύνθεση IL-6 I και IL-8.

Σε μελέτες που έχουν γίνει η **IL-4** εντοπίστηκε τόσο στον MC_{TC} φαινότυπο των μαστοκυττάρων, όσο και στον MC_T φαινότυπο, ενώ η **IL-5** και η **IL-6**, εντοπίζονται σχεδόν αποκλειστικά στα μαστοκύτταρα με φαινότυπο MC_T τα οποία απουσιάζουν πρακτικά από το δέρμα.²⁹⁵ Τόσο στο αλλεργικό άσθμα όσο και στην αλλεργική ρινίτιδα υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των μαστοκυττάρων που είναι θετικά για IL-4, IL-5 και TNF-α με τον αριθμό των ηωσινοφίλων. Η IL-4 επηρεάζει τα B κύτταρα σε πολλαπλασιασμό, παραγωγή IgE, MHC class II, ενώ τα T κύτταρα σε πολλαπλασιασμό και έκφραση του Th2 φαινότυπου. Αυξάνει τη μετανάστευση των ηωσινοφίλων από τα

αγγεία και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, ενώ στα μαστοκύτταρα αυξάνει την έκφραση του FcεRI (υποδοχέας IgE) και του ICAM-1. Η IL-5 επιδρά στα ηωσινόφιλα προκαλώντας την ανάπτυξή τους, το χημειοτακτισμό, την ενεργοποίηση και τη μετανάστευσή τους από τα αγγεία. Η IL-6 επιδρά στα Β κύτταρα διεγείροντας την έκκριση ανοσοσφαιρινών συμπεριλαμβανομένης της IgE και στα Τ κύτταρα, προάγοντας την ενεργοποίηση και διαφοροποίησή τους.

Οι νεοσχηματιζόμενοι μεσολαβητές είναι παράγωγα της φωσφολιπιδικής μεμβράνης. Μετά την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, από το αραχιδονικό οξύ είτε μέσω της κυκοοξυγενάσης σχηματίζονται οι προσταγλανδίνες και οι θρομβοξάνες, είτε μέσω της λιποοξυγενάσης, τα λευκοτριένια. Η **PGD2** εμποδίζει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων, είναι χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετεροφίλων και προκαλεί βρογχόσπασμο, έκκριση βλέννης και οίδημα ιστών.²⁹⁶⁻²⁹⁸ Τα λευκοτριένια **LTC4**, **LTB4**, **LTD4**, **LTE4** αυξάνουν τη διαπερατότητα των αγγείων και επάγουν έντονες κνιδωτικές αντιδράσεις. Προκαλούν βρογχόσπασμο 1000 φορές μεγαλύτερο από την ισταμίνη.²⁹⁹ Ο **PAF** (παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων) ενεργεί ως χημειοτακτικός παράγοντας για ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα.³⁰⁰

Οι μηχανισμοί της σύνθεσης και της αποθήκευσης των παραγόμενων από τα μαστοκύτταρα κυτοκινών δεν έχουν πλήρως ξεκαθαρίσει, αλλά έχει τεκμηριωθεί ότι έχουν ένα προφίλ παραγωγής κυτοκινών τύπου Th-2.³⁰¹

Τα μαστοκύτταρα αλληλεπιδρούν με άλλα κύτταρα σε ένα εντοπισμένο ιστικό μικροπεριβάλλον για να μεγεθύνουν την φλεγμονώδη αλυσιδωτή αντίδραση. Έχουν αναγνωρισθεί ως τα βασικά κύτταρα στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας άμεσου τύπου, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Αυτές είναι είτε αντιδράσεις μέσω IgE, ανεξάρτητες από το συμπλήρωμα, όπως είναι η περίπτωση της αναφυλαξίας, είτε εναλλακτικά η αποκοκκίωση εξαρτάται από το συμπλήρωμα όπως στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας από ανοσοσυμπληρώματα. Υπερπλασία των μαστοκυττάρων χωρίς αποκοκκίωση μπορεί να παρατηρηθεί σε ανοσοαντιδράσεις όψιμου τύπου.

Παρόλα αυτά τα μαστοκύτταρα παίζουν ρόλο και σε πολλές μη αλλεργικές ανοσολογικές αντιδράσεις.

Τα μαστοκύτταρα ως κομβικά κύτταρα σε φλεγμονώδεις και μη καταστάσεις επηρεάζουν μέσω των μεσολαβητών τους τον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία πολλών κυττάρων, συμμετέχοντας έτσι σε διάφορους μηχανισμούς. Η πιθανότητα ο TNF να συμμετέχει στην αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα προάγοντας τη μετανάστευση των Langerhans και δενδριτικών κυττάρων κατά τη φάση της ευαισθητοποίησης,²⁴² όπως επίσης και το ότι η PGD2 (προσταγλανδίνη) έχει αρνητική επίδραση στη μετανάστευση των Langerhans κυττάρων του δέρματος³⁰² και των δενδριτικών κυττάρων των αεραγωγών,³⁰³ καταδεικνύει το ευρύ φάσμα της θετικής ή αρνητικής επίδρασης των μαστοκυττάρων στα δενδριτικά κύτταρα, ανάλογα με παράγοντες που ακόμα δεν είναι πλήρως κατανοητοί.

Εκτός από την αλληλεπίδρασή τους με τα Langerhans κύτταρα, τα μαστοκύτταρα μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των Τ κυττάρων και το αντίθετο. Για παράδειγμα, τα μαστοκύτταρα μπορούν να παρουσιάσουν το αντιγόνο στα Τ κύτταρα μέσω των μηχανισμών του MHC τάξη I ή τάξη II, in vitro.³⁰⁴ Με τη σειρά τους τα Τ κύτταρα προάγουν τα μαστοκύτταρα στην έκκριση ισταμίνης, TNF και μεταλλοπρωτεΐνωσης 9 και σε αυξημένα επίπεδα IL-4.³⁰⁵

Τέλος τα μαστοκύτταρα εμφανίζουν μια στενή σχέση με τα νεύρα. Οι μεσολαβητές των μαστοκυττάρων μπορεί να ευαισθητοποιήσουν τους αισθητικούς νευρώνες, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν περαιτέρω τα μαστοκύτταρα με την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών ή νευροπεπτιδίων (π.χ. νευροτενσίνη, σωματοστατίνη, ουσία P, κ.α.)³⁰⁶ Ο ρόλος αυτής της αμφίδρομης επικοινωνίας φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικός. Η επικοινωνία των μαστοκυττάρων με τα νεύρα επιτρέπει στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα να συμμετέχει στη ρύθμιση των μηχανισμών άμυνας, της φλεγμονής και της απάντησης στη λοίμωξη.³⁰⁷ Η εικόνα περιπλέκεται περαιτέρω με το γεγονός ότι κλασικοί νευροδιαβιβαστές και νευροπεπτίδια παράγονται από μη νευρικά κύτταρα όπως μονοκύτταρα, μακροφάγα, Τ λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα παράγουν ενδογενώς ουσία P.³⁰⁷

Τα μαστοκύτταρα αποτελούν κομβικά κύτταρα που ενέχονται στην παθογένεια μιας σειράς δερματικών παθήσεων και αντιδράσεων.

Μελέτες έχουν δείξει ότι σε περίπτωση χρόνιας φλεγμονής τα μαστοκύτταρα δεν διεγείρονται πλέον σε περαιτέρω ενεργοποίηση. Αυτό είναι σημαντικό για την εκτίμηση της απελευθέρωσης μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα σε χρόνιες φλεγμονές.³⁰⁸ Οι Qi και συνεργάτες παρατήρησαν αύξηση του bFGF (βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών) στη χρόνια φλεγμονή και τα αιμαγγειώματα,³⁰⁹ ο οποίος πιθανά σε σύνδεση με την ηπαρίνη (λόγω της δεσμευτικής του ικανότητας με αυτή) εκλύεται από τα μαστοκύτταρα, συμμετέχοντας έτσι σε αυτές τις παθολογικές περιπτώσεις. **Αυξημένα μαστοκύτταρα** έχουν παρατηρηθεί στην αρχική φάση της σκληροδερμίας^{310,311} ενώ στο σκληρωτικό στάδιο με την ομογενοποίηση των κολλαγόνων ινών, τα μαστοκύτταρα είναι σημαντικά μειωμένα.³¹² Τα άμεσα και έμμεσα αποτελέσματα των μεσολαβητών των μαστοκυττάρων στους ινοβλάστες έχουν περιγραφεί από πολλούς ερευνητές. Η ισταμίνη για παράδειγμα έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη σύνθεση του κολλαγόνου από τους ινοβλάστες³¹³ ενώ η τρυπτάση έχει ενοχοποιηθεί ως ενεργοποιητής και χημειοτακτικός παράγοντας των ινοβλαστών με αποτέλεσμα πολλαπλασιασμό των κυττάρων και σύνθεση κολλαγόνου τύπου I.³¹⁴ Άλλοι παράγοντες που ενέχονται στην ενεργοποίηση των ινοβλαστών περιλαμβάνουν τη χυμάση, την ηπαρίνη, τον TNF, την IL-4, τον TGF-β (μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα) και τον αυξητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGF).³¹⁵

Αυξημένος αριθμός μαστοκυττάρων παρατηρείται στον ουλώδη ιστό, ιδιαίτερα στις **υπερτροφικές ουλές**.³¹⁶ Τα μαστοκύτταρα συμμετέχουν σε όλες τις φάσεις της επώλωσης ενός τραύματος. Μετά τον τραυματισμό του ιστού από φυσικά ή χημικά

αίτια, τα μαστοκύτταρα συγκεντρώνονται στην περιοχή της βλάβης τις επόμενες 24 ώρες και απελευθερώνουν διάφορους μεσολαβητές (τρυπτάση, χυμάση, ισταμίνη, VEGF) που προκαλούν αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα με αποτέλεσμα συγκέντρωση στον ιστό ουδετερόφιλων και μακροφάγων. Στη φάση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού συμμετέχουν τόσο στην αύξηση των ινοβλαστών όσο και στην αγγειογένεση με την έκκριση μεσολαβητών όπως ο TGF-β1, η LTD4 και η PGD2 που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την παραγωγή κολλαγόνου.³¹⁷ Τέλος για τον περιορισμό της ουλής έχει βρεθεί ότι είναι απαραίτητη η παρουσία τόσο των ινοβλαστών, όσο και των μαστοκυττάρων.³¹⁸

Στη **χρόνια αντίδραση μοσχεύματος-κατά-ξενιστή (GVHD)** τα μαστοκύτταρα συμμετέχουν με την αποκοκκίωσή τους στην οξεία φάση της νόσου και στην πιο όψιμη φάση με τη δράση των μεσολαβητών τους στο σχηματισμό ίνωσης, μια που όπως στη σκληροδερμία, και στη χρόνια GVHD η ίνωση είναι η υποκείμενη παθογενετική διαδικασία. Ένα ακόμα εύρημα που ενισχύει τη συμμετοχή των μαστοκυττάρων στη χρόνια GVHD είναι τα αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό τόσο ασθενών με μεταμόσχευση μυελού των οστών,³¹⁹ όσο και μοντέλων ποντικών με GVHD.³²⁰

Στην **όψιμη δερματική πορφυρία** η αλληλεπίδραση μεταξύ πορφυρινών και υπερϊώδους ακτινοβολίας ενισχύει την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων³²¹ και δημιουργεί ελεύθερες ρίζες που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο, μέσω ρήξης των μεμβρανών.³²² Έχει βρεθεί αυξημένος αριθμός μαστοκυττάρων που περιέχουν τρυπτάση. Έτσι η απελευθέρωση τρυπτάσης από τα μαστοκύτταρα μπορεί να συνεισφέρει στην υποεπιδερμидική σχάση που συμβαίνει στις πομφολυγώδεις βλάβες της όψιμης δερματικής πορφυρίας, καθότι η τρυπτάση μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη βασική μεμβράνη μέσω διάφορων παθογενετικών μηχανισμών.³²³ Επίσης ο TGF-β που παράγεται από τα μαστοκύτταρα μαζί με τις πορφυρίνες, οδηγεί στη δημιουργία σκληροδερματικών βλαβών σε ασθενείς με όψιμη δερματική πορφυρία.³²⁴

Στην παθογένεια του **πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς** τα μαστοκύτταρα συμμετέχουν με την παρουσία και αποκοκκίωσή τους στις βλάβες. Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί η παρουσία ισταμίνης και άλλων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που δρουν στα ηωσινόφιλα, στο υγρό των πομφολύγων των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές.³²⁵ Επιπλέον έχει αναφερθεί τόσο η παρουσία τρυπτάσης στο υγρό των βλαβών,³²⁶ όσο και αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό ασθενών με πεμφιγοειδές. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα κυκλοφορούντα IgE αντισώματα στοχεύουν στον τομέα NC16 του αντιγόνου BP 180 του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς.³²⁷

Στην **ατοπική δερματίτιδα** τα μαστοκύτταρα αποτελούν βασικά κύτταρα της οξείας φάσης και συνεισφέρουν σημαντικά στη χρόνια μορφή της. Στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας ο αριθμός των μαστοκυττάρων είναι φυσιολογικός, αλλά εμφανίζουν αποκοκκίωση.³²⁸ Σε αντίθεση, στις χρόνιες βλάβες της ατοπικής δερματίτιδας, ο αριθμός τους αυξάνεται, ιδιαίτερα σε περιοχές με λεμφοκυτταρική διήθηση στο θηλώδες χόριο.³²⁹ Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συγκέντρωση ισταμίνης

στον ορό ασθενών με ατοπική δερματίτιδα,³³⁰ καθώς και αυξημένα επίπεδα IL-4 και IL-13 που είναι απαραίτητα για το σχηματισμό της Th2 αντίδρασης, όλα προϊόντα παραγωγής των μαστοκυττάρων.³³¹

Σε πολλούς **όγκους** παρατηρείται διήθηση από αυξημένο αριθμό, καθώς και αποκοκκίωση μαστοκυττάρων. Τα μαστοκύτταρα εμφανίζονται νωρίς κατά την ανάπτυξη του όγκου και παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην αγγειογένεση όσο και στην αναδιαμόρφωση του ιστού. Με την επέκταση του όγκου, τα μαστοκύτταρα έλκουν ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα και ενεργοποιούν τις T και B κυτταρικές αντιδράσεις.³³² Σε αρκετούς όγκους, όπως μελάνωμα³³³ και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας,³³⁴ η ανεύρεση μαστοκυττάρων έχει σχετισθεί με φτωχή πρόγνωση.

3. ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ

Τα ηωσινόφιλα πήραν την ονομασία τους το 1879 από τον Ehrlich λόγω της έντονης χρώσης των κυτταροπλασματικών τους κοκκίων με την όξινη χρώση ηωσίνη.³³⁵ Αποτελούν τμήμα της λευκής σειράς και συμμετέχουν στο ανοσοποιητικό στην αντιμετώπιση των παρασίτων και κάποιων φλεγμονών. **Μαζί με τα μαστοκύτταρα ελέγχουν τους μηχανισμούς που συνδέονται με την αλλεργία και το άσθμα.** Είναι κοκκιοκύτταρα που αναπτύσσονται στο μυελό των οστών πριν μεταναστεύσουν στον ιστό.

Σε φυσιολογικά άτομα, τα ηωσινόφιλα αποτελούν το 1-6% του συνόλου των λευκών αιμοσφαιρίων και έχουν μέγεθος 12-17μm.³³⁶ Σε κανονικές συνθήκες απαντώνται στο θύμο αδένα, στο κατώτερο γαστρεντερικό, τις οωθήκες, τη μήτρα και τους λεμφαδένες. Δεν παρατηρούνται στον πνεύμονα, το δέρμα και τον οισοφάγο και η παρουσία τους εκεί δηλώνει ασθένεια. Παραμένουν στην κυκλοφορία για 8-12 ώρες και μπορούν να επιβιώσουν στους ιστούς για περαιτέρω 8-12 ημέρες χωρίς διέγερση.³³⁶ Πρόκειται κυρίως για κύτταρα ιστικά και έχει εκτιμηθεί ότι σε κάθε ηωσινόφιλο του αίματος αντιστοιχούν περίπου 100 στους ιστούς.

Τα ηωσινόφιλα είναι διαφανή σε κανονική μορφή. Παίρνουν την κόκκινη χρώση στα κοκκία τους από την ηωσίνη, σύμφωνα με τη μέθοδο Romanowski. Με τη χρώση της αιματοξυλίνης-ηωσίνης φαίνονται σαν στρόγγυλα κύτταρα γεμάτα με μεγάλα ηωσινοφιλικά κοκκία. Εξωκυττάριας εναποθέσεις πρωτεϊνών αποκοκκίωσης μπορεί να παρατηρηθούν σε άλλοτε άλλη ποσότητα, είτε ως ξεχωριστά μικρά κοκκία, είτε ως λεπτή επικάλυψη των κολλαγόνων ινών. Η τελευταία μορφή λέγεται «σε σχήμα φλόγας» και παρατηρείται στην ηωσινοφιλική κυτταρίτιδα.³³⁷ Τα κοκκία των ηωσινόφιλων περιέχουν χημικούς μεσολαβητές όπως ισταμίνη, και πρωτεΐνες όπως ηωσινοφιλική υπεροξυδάση, ριβονουκλεάση, δεοξυριβονουκλεάση, λιπάση, πλασμινογόνο και μείζονα βασική πρωτεΐνη (MBP). Αυτοί οι μεσολαβητές απελευθερώνονται στους ιστούς μέσω της αποκοκκίωσης των ηωσινόφιλων μετά από ενεργοποίησή τους και είναι τοξικοί τόσο για τα παράσιτα, όσο και για τους ίδιους τους ιστούς.

Αναπτύσσονται και ωριμάζουν στο μυελό των οστών από πρόδρομα μυελοειδή κύτταρα, ως απάντηση στις κυτοκίνες IL-3 και IL-5 και στον GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor).^{338,339} Από αυτές μόνο η IL-5 προάγει την τελική ωρίμανση των ηωσινόφιλων. Η ίδια αποτελεί και παράγοντα ωρίμανσης των βασεόφιλων.³⁴⁰ Τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα έχουν στενή συσχέτιση μεταξύ τους. Σε καλλιέργειες κυττάρων από μυελό των οστών, οι δύο κυτταρικές αποικίες εμφανίζονται μαζί.³⁴¹ Η IL-3 και ο GM-CSF προάγουν επίσης την παραγωγή ηωσινόφιλων, αν και η αύξηση δεν είναι τόσο μεγάλη.

Μετά την ωρίμανσή τους τα ηωσινόφιλα μεταναστεύουν στους ιστούς μετά από διέγερση με χημιοκίνες όπως η eotaxin 1, eotaxin 2, RANTES, και ορισμένα λευκοτριένια όπως LTB4. Όταν βρεθούν στο σημείο της φλεγμονής, ενεργοποιούνται

από κυτοκίνες τύπου 2 που εκλύονται από τα T κύτταρα (Th2), τις ίδιες που είναι υπεύθυνες και για την ωρίμανσή τους (IL-3, IL-5 και GM-CSF).

Οι πιο γνωστοί χημειοτακτικοί παράγοντες των ηωσινοφίλων, όπως ο PAF (παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων) και ο C5a, δρουν και σε άλλα κύτταρα. Στους χημειοτακτικούς παράγοντες ανήκουν και μέλη της οικογένειας των χυμοκινών όπως eotaxin 1, eotaxin 3, και RANTES. Τα ηωσινόφιλα εκφράζουν το CCR3 και λιγότερο το CCR1 (υποδοχείς χημοκινών), πάνω στα οποία προσκολλώνται τα μόρια eotaxin και RANTES. Υπήρχε η θεωρία ότι αυτά τα μόρια ήταν ειδικά για τα ηωσινόφιλα, μελέτες όμως κατέδειξαν ότι η έκφρασή τους ανευρίσκεται και σε άλλα κύτταρα, όπως βασεόφιλα,³⁴² μαστοκύτταρα,³⁴³ και ένα υποτύπο των T κυττάρων με Th2 λειτουργικά χαρακτηριστικά.³⁴⁴ Επειδή η παραγωγή της eotaxin διεγείρεται από Th2 κυτοκίνες όπως οι IL-4 και IL-13³⁴⁵ και καταστέλλεται από την IL-10 και από Th1 κυτοκίνες όπως η INF- γ ,^{346,347} θεωρείται γενικά ότι ο άξονας eotaxin/CCR3 μεσολαβεί στις ανοσολογικές Th2 απαντήσεις και υπάρχουν ενδείξεις για τη συμμετοχή της eotaxin από την αρχή της φλεγμονώδους απάντησης, με τη διευκόλυνση της απελευθέρωσης των ηωσινοφίλων από το μυελό των οστών.³⁴⁸ Αντίθετα, στους ιστούς, φαίνεται ότι είναι η αλλαγή στη συγκέντρωση της eotaxin που οδηγεί στην εξαγγείωση των ηωσινοφίλων.³⁴⁹

Με την εγκατάσταση των ηωσινοφίλων στους ιστούς, η eotaxin συνεχίζει τη δράση της μέσω: 1) αύξησης της παραγωγής από τα ηωσινόφιλα αντιδραστικών μορίων οξυγόνου που ενέχονται στην καταστροφή των ιστών,³⁵⁰ 2) επάγοντας την απελευθέρωση λευκοτριενίων και ισταμίνης από τα βασεόφιλα,³⁴² και 3) υποστηρίζοντας τη μετανάστευση των μαστοκυττάρων και επάγοντας την in situ διαφοροποίηση των πρόδρομων μορφών των μαστοκυττάρων.³⁵¹ Αυτό είναι σημαντικό μια που σε έρευνες σε πειραματόζωα έχει αποδειχθεί ότι η **συγκέντρωση των ηωσινοφίλων εξαρτάται από την παρουσία των μαστοκυττάρων στους ιστούς, με μηχανισμό που δεν έχει ακόμα προσδιορισθεί.**³⁵²

Μετά την ενεργοποίησή τους από κάποιο ανοσολογικό ερέθισμα, τα ηωσινόφιλα αποκοκκιώνονται και εκκρίνουν μια σειρά από ουσίες όπως:

1)κυτταροτοξικές κατιονικές πρωτεΐνες

- μείζονα βασική πρωτεΐνη (MBP)
- ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP)
- ηωσινοφιλική υπεροξυδάση (EPO)
- προερχόμενη από τα ηωσινόφιλα νευροτοξίνη (EDN)

2)αντιδραστικά παράγωγα του οξυγόνου

- υπεροξειδίο
- hypobromite

3)μεσολαβητές λιπιδίων³⁷¹

- λευκοτριένια (LTC₄, LTD₄, LTE₄)
- προσταγλανδίνες(PGE₂)

-

4)ένζυμα

- ελαστάση

5)αυξητικούς παράγοντες

- TGF-β (transforming growth factor-β)
- VEGF
- PDGF (platelet derived growth factor)

6)κυτοκίνες

- IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-α

Οι κυτταροτοξικές κατιονικές πρωτεΐνες προκαλούν καταστροφή των ιστών.³⁵³ Οι ECP και EDN είναι ριβονουκλεάσες με αντιική δράση.³⁵⁴ Η μείζονα βασική πρωτεΐνη επάγει την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και των ουδετεροφίλων και ενέχεται στην αναδιαμόρφωση (remodeling) των περιφερικών νεύρων.^{355,356} Γίνεται τοξική μετά την απελευθέρωσή της και αφού πάρει την τελική της μορφή. Ο μηχανισμός δράσης της στα επιθηλιακά κύτταρα, φαίνεται να είναι μέσω της αναστολής της δράσης της ATPάσης. Η μείζονα βασική πρωτεΐνη και η ηωσινοφιλική υπεροξυδάση είναι ισχυροί αγωνιστές της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, καθώς και της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων, των βασεόφιλων και των ουδετερόφιλων.³⁵⁷ Η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη δημιουργεί πόρους στη μεμβράνη των κυττάρων-στόχων, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την είσοδο στο κύτταρο και άλλων κυτταροτοξικών μορίων.³⁵⁸ Επίσης μπορεί να εμποδίσει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων, να καταστείλει την παραγωγή αντισωμάτων από τα B κύτταρα, να επάγει την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και να ενεργοποιήσει τους ινοβλάστες στην παραγωγή γλυκοζαμινογλυκανών.³⁵⁹ Τέλος η ηωσινοφιλική υπεροξυδάση επάγει το οξειδωτικό stress στην περιοχή στόχο, προκαλώντας κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης και νέκρωσης.³⁵³

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, βρέθηκε ότι τα ηωσινόφιλα αύξησαν σημαντικά τη «διακλάδωση» (branching) των αισθητικών νευρώνων.³⁶⁰ Οι νευρικές ίνες της επιδερμίδας και του χορίου θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή του κνησμού. Αλληλεπιδρούν με κερατινοκύτταρα, φλεγμονώδη κύτταρα όπως T λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα, τα οποία απελευθερώνουν διάφορους μεσολαβητές που προκαλούν κνησμό (π.χ. NGF, IL-31) και οδηγούν σε ενεργοποίηση, ευαισθητοποίηση και διακλάδωση των νεύρων του δέρματος.³⁶¹ Οι τύπου C νευρώνες που είναι ειδικοί για τον κνησμό έχουν περισσότερες διακλαδώσεις στις τελικές τους απολήξεις, γεγονός που τους επιτρέπει τη νεύρωση μεγάλων περιοχών ιστού.³⁶² Σε χρόνιες φλεγμονώδεις δερματοπάθειες όπως η ατοπική δερματίτιδα και η κνίδωση, τα ηωσινόφιλα κοντά στις περιφερικές νευρικές ίνες παίζουν σημαντικό ρόλο³⁶³ με την παραγωγή πρωτεϊνών όπως οι ECP, EDN και MBP, οι οποίες δρουν νευροτοξικά. **Συχνά τα ηωσινόφιλα ανευρίσκονται πολύ κοντά στα νεύρα και παρατηρείται αύξηση του**

αριθμού των νευρώνων σε περιοχές με πολλά ηωσινόφιλα.³⁶⁴ Το δέρμα ασθενών από βλάβη χαρακτηρίζεται από άθροιση ECP που σχετίζεται με την ένταση του κνησμού. Περιληπτικά, τα ηωσινόφιλα μέσω της απελευθέρωσης νευροτροφινών, νευροπεπτιδίων και κυτταροτοξικών πρωτεϊνών, συνεισφέρουν σημαντικά στην παρουσία κνησμού σε δέρμα που φλεγμαίνει,³⁶¹ ενώ είναι πιθανό να μην διεγείρουν μόνο την αύξηση των νευρικών ινών, αλλά να προκαλούν και αλλαγή στο φαινότυπό τους.³⁶⁰

Τα ηωσινόφιλα συνδέονται με αρκετές παθήσεις του δέρματος όπως **ατοπική δερματίτιδα, κνίδωση, φαρμακευτικά εξανθήματα, πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, ηωσινοφιλική περιτονίτιδα, ηωσινοφιλική θυλακίτιδα, δερματικό λέμφωμα από T κύτταρα, ηωσινοφιλική κυτταρίτιδα και σύνδρομο ηωσινοφιλίας με προσβολή του δέρματος.** Ο ρόλος τους είναι άλλες φορές ευεργετικός και άλλες φορές καταστροφικός. Η παρατήρηση ότι τα ηωσινόφιλα εκκρίνουν TGF-α μαζί με μελέτες που εμφανίζουν αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στην περιφέρεια τραυμάτων, υποδηλώνει τον πιθανό σημαντικό ρόλο τους στην επούλωση του δέρματος.³⁶⁵ Τα ενεργοποιημένα ηωσινόφιλα εκκρίνουν IL-1, εκφράζουν HLA τάξης II υποδοχείς και μπορούν να λειτουργήσουν αντιγονοπαρουσιαστικά στα T κύτταρα in vitro, υποδηλώνοντας ένα πιθανό ρόλο ως βοηθητικά κύτταρα στις αντιδράσεις από T κύτταρα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ηωσινόφιλα καθυστερούν το ρυθμό της επέκτασης των όγκων, πιθανά με κυτταροτοξικότητα στα κύτταρα του όγκου.³⁶⁶ Από την άλλη, τα υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων σε χρόνια βάση, όπως σε φαρμακευτικές αντιδράσεις και παρασιτικές λοιμώξεις, μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση του ενδοκαρδίου.³⁶⁹ Επίσης είναι αποδεκτό ότι τα ηωσινόφιλα είναι τα βασικά κύτταρα για την καταστροφή των ιστών που παρατηρείται στο άσθμα.³⁷⁰ Οι παράγοντες που προσδιορίζουν το ρόλο των ηωσινοφίλων ανάλογα με την περίπτωση, παραμένουν ασαφείς.

4. ΒΑΣΕΟΦΙΛΑ

Τα βασεόφιλα περιγράφησαν για πρώτη φορά το 1879 από τον Paul Ehrlich. Αντιπροσωπεύουν το μικρότερο κλάσμα της σειράς των κοκκιοκυττάρων, με 0.01% έως 0.3% του συνολικού πληθυσμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Το όνομά τους προέρχεται από το γεγονός ότι χρωματίζονται με βασεόφιλες χρώσεις. Έχουν μέγεθος 10-14μm και περιέχουν μεγάλα κυτταροπλασματικά κοκκία που καλύπτουν τον πυρήνα κάτω από το μικροσκόπιο, ο οποίος είναι δίλοβος. Όπως όλα τα λευκά αιμοσφαίρια, προέρχονται από ένα κοινό αιμοποιητικό πολυδύναμο CD34+ κύτταρο στο μυελό των οστών, που διαφοροποιείται πλήρως πριν εισέλθει στην κυκλοφορία. Πολλές φορές σε *in vitro* καλλιέργειες παρατηρούνται μεικτές αποικίες από ηωσινόφιλα/βασεόφιλα, γεγονός που υποδηλώνει ένα κοινό πρόγονο κύτταρο.³⁷² Μέχρι στιγμής δεν έχει βρεθεί κανένας ειδικός αυξητικός παράγοντας για αυτά.

Τα βασεόφιλα έχουν κοινά χαρακτηριστικά με τα μαστοκύτταρα, όπως μεταγχρωμασία των κοκκίων τους και αποθήκευση ισταμίνης. Λόγω των κοινών τους χαρακτηριστικών θεωρήθηκαν πολλές φορές ως «περιττά» μαστοκύτταρα του αίματος,³⁷³ αν και εμφανίζουν διαφορετική εντόπιση από αυτά. Πράγματι, τα ώριμα βασεόφιλα βρίσκονται στην κυκλοφορία ενώ τα μαστοκύτταρα εγκαταλείπουν το μυελό των οστών ως άωρα κύτταρα και ωριμάζουν στους ιστούς.

Όπως όλα τα κυκλοφορούντα κοκκιοκύτταρα, **τα βασεόφιλα μπορούν να μεταπηδίσουν στους ιστούς όταν χρειασθεί.** Ο κυριότερος παράγοντας για την αύξηση και διαφοροποίησή τους είναι κυρίως η IL-3. Όπως τα ηωσινόφιλα, παίζουν ρόλο τόσο σε αλλεργικές αντιδράσεις όσο και σε παρασιτικές λοιμώξεις,³⁷⁴ και πιθανότατα συνεισφέρουν στην ένταση αυτών των αντιδράσεων. Στην επιφάνεια των βασεόφιλων υπάρχουν υποδοχείς που δεσμεύουν IgE προκαλώντας με αυτό τον τρόπο την ενεργοποίησή τους. Πρόσφατες μελέτες σε ποντίκια κατέδειξαν ότι τα μαστοκύτταρα είναι περιττά στην IgG αντίδραση αναφυλαξίας που πιθανώς γίνεται μέσω του ενεργοποιητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PAF) που προέρχεται από τα βασεόφιλα.³⁷⁵

Με την ενεργοποίησή τους τα βασεόφιλα αποκοκκιώνονται για να απελευθερώσουν ισταμίνη, πρωτεογλυκάνες (ηπαρίνη, χονδροϊτίνη) και πρωτεολυτικά ένζυμα (ελαστάση, λυσοφωσφολιπάση). Επίσης εκκρίνουν μεσολαβητές λιπιδίων, όπως λευκοτριένια, και πολλές κυτοκίνες.³⁷⁶ Η ισταμίνη και οι πρωτεογλυκάνες είναι προσχηματισμένοι μεσολαβητές και αποθηκευμένοι στα κοκκία, ενώ οι υπόλοιποι σχηματίζονται με την ενεργοποίηση των βασεόφιλων. Κάθε μια από αυτές τις ουσίες συμμετέχει στη φλεγμονή. Μελέτες κατέδειξαν ότι τα βασεόφιλα είναι πολύ σημαντικά στην παραγωγή IL-4,³⁷⁷ ίσως πιο σημαντικά και από τα T κύτταρα. Η IL-4 θεωρείται μια από τις βασικές κυτοκίνες στην ανάπτυξη αλλεργίας και στην παραγωγή IgE αντισωμάτων από το ανοσοποιητικό. Το γεγονός της μεγάλης παραγωγής IL-4 και IL-13³⁷⁸ από τα βασεόφιλα, καθώς και της άμεσης έκκρισής της μετά από ερέθισμα,

οδήγησε στην ιδέα ότι τα βασεόφιλα μπορεί να έχουν και άλλες λειτουργίες εκτός από τις IgE αντιδράσεις, όπως στην πρωτοπαθή λοίμωξη με την επαγωγή της διαφοροποίησης των T κυττάρων σε Th2 κύτταρα και στη ρύθμιση της συμπεριφοράς των T κυττάρων καθώς και στην ένταση της δευτερογενούς ανοσολογικής απάντησης.³⁷²

Τα βασεόφιλα μπορούν να μεταναστεύσουν στους επιχώριους λεμφαδένες σε απάντηση αλλεργιογόνων ή παράσιτων.^{379,380} Επίσης εκφράζουν MHC (μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας) τάξης II^{379,380} όπως και άλλα μόρια και μπορούν να λειτουργήσουν αντιγονοπαρουσιαστικά στα T κύτταρα αν και όχι τόσο καλά όσο τα δενδριτικά κύτταρα. Μαζί με τα δενδριτικά κύτταρα συνδιάζονται για την έκλυση της Th2 ανοσολογικής απάντησης, με τα δενδριτικά κύτταρα να εκφράζουν το αντιγόνο στην επιφάνειά τους και τα βασεόφιλα να παράγουν την IL-4.³⁸¹

Τα βασεόφιλα, όπως και τα ηωσινόφιλα εκφράζουν στην επιφάνειά τους τον υποδοχέα CCR3 για τις eotaxin-1 και 3 οι οποίες παράγονται από τους ινοβλάστες σε απάντηση τύπου Th2 κυτοκινών, όπως IL-4 και IL-13.³⁸² **Έτσι όποια φλεγμονή διεγείρει την τύπου Th2 ανοσία, θα πρέπει να προσελκύει ταυτόχρονα ηωσινόφιλα και βασεόφιλα στις δερματικές βλάβες.**³⁸³

Βασεόφιλα έχουν παρατηρηθεί σε πολλά νοσήματα του δέρματος όπως **ατοπική δερματίτιδα, κνήφη, κνίδωση, πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, φαρμακευτικά εξανθήματα, ηωσινοφιλική θυλακίτιδα, δήγμα εντόμου, ψώρα, πορφύρα Henoch-Schonlein και δερματομυοσίτιδα.** Η πυκνότητά τους στα διάφορα νοσήματα ποικίλει με εντονότερη έκφρασή τους στην κνίδωση, στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και στην ηωσινοφιλική θυλακίτιδα. Στην ψωρίαση, στο συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο, στη μαστοκύτωση και στους όγκους, είναι απόντα. Τις περισσότερες φορές τα βασεόφιλα εντοπίζονται στις περιοχές που κυρίως παρατηρούνται ηωσινόφιλα.³⁸³

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Συμπεριλήφθηκαν ιστολογικά δείγματα από 110 ασθενείς οι οποίοι προέρχονταν από το αρχείο της ιστοπαθολογίας δέρματος του Πανεπιστημίου Αθηνών από το 1992 έως το 2013.

Το μέγεθος του ιστού κάθε φορά ήταν συνήθως γύρω στα 4mm (από 3-5mm) και τις περισσότερες φορές αντιστοιχούσε σε βιοψίες punch. Η θέση λήψης της βιοψίας ήταν τις περισσότερες φορές από τον κορμό και λιγότερο από τα άκρα (n=15). Σε ένα περιστατικό η βιοψία ελήφθη από το πρόσωπο.

Οι ασθενείς εξετάστηκαν με βάση το φύλο και την ηλικία.

Τα τεμαχίδια δέρματος ήταν μονιμοποιημένα σε έγκλειση παραφίνης και ελήφθησαν τομές με μικροτόμο. Ακολούθησε χρωματισμός με:

- Αιματοξυλίνη-ηωσίνη. Κατά μέσο όρο 12 διαδοχικές τομές αιματοξυλίνης-ηωσίνης εκτιμήθηκαν και αξιολογήθηκαν για κάθε περιστατικό
- Fast Blue R-R για τα μαστοκύτταρα
- CD1a για τα Langerhans κύτταρα
- 2D7 για τα βασεόφιλα

Έγινε μελέτη:

1) Εξέταση ιστολογικής εικόνας

Εκτιμήθηκαν

- Ο βαθμός φλεγμονής, το βάθος και το είδος της
- Η διήθηση του χορίου από ηωσινόφιλα
- Η παρουσία ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα και τα νεύρα
- Η ύπαρξη πλασματοκυττάρων και μελανίνης στις εξετασθήσες τομές
- Η παρουσία και ο βαθμός του οιδήματος στο θηλώδες χόριο, της σπογγίωσης στην επιδερμίδα και της σπογγίωσης στο θύλακα της τρίχας
- Η παρουσία ουδετεροφίλων στην επιδερμίδα και το χόριο
- Η ύπαρξη δυσκερατωσικών και διπύρηνων κυττάρων στην επιδερμίδα
- Η ύπαρξη δυσπλαστικών κυττάρων στη βασική στΑιβάδα
- Η παρουσία ακάνθωσης της επιδερμίδας
- Η ύπαρξη ή όχι εφελκίδας
- Η παρουσία παρακεράτωσης
- Η διάταση των αγγείων του χορίου

- Η εμφάνιση ινοβλαστικής αντίδρασης και ελάστωσης στο χόριο
- Η παρουσία στις ιστολογικές τομές κόκκων, pityrosporum ή Demodex
- Η ύπαρξη λειχηνοειδούς αντίδρασης ή ταινιοειδούς κατανομής της φλεγμονής

α) Ο βαθμός της φλεγμονής μετρήθηκε σε κλίμακα από 1-3 (ήπια, μέση, έντονη)

Το βάθος εκτιμήθηκε σε δύο ομάδες (άνω χόριο, μέσο/κάτω χόριο)

Το είδος της φλεγμονής: σε περιαγγειακή, διάχυτη και μικτή

β) Η μέτρηση των ηωσινοφίλων και πλασματοκυττάρων στο χόριο, έγινε με ημιποσοτική εκτίμηση (0/+//+/++//++) και (0/+//++) αντίστοιχα.

δ) Ο βαθμός ακάνθωσης και σπογγίωσης της επιδερμίδας και του θύλακα της τρίχας έγιναν επίσης με ημιποσοτική εκτίμηση (0/+//++)

2) Ιστοχημεία

Με ενζυμική χρώση Fast Blue R-R μετρήθηκε ο αριθμός των μαστοκυττάρων και έγινε σύγκριση μεταξύ των διαφόρων ιστολογικών τύπων.

Για την ενζυμική χρώση Fast Blue R-R έγινε:

-αποπαραφίνωση

-ενυδάτωση του ιστού σε κατιούσα οιοπνευμάτων (100°, 96°, 80°, 70°)

-ξέπλυμα με dH₂O

-Επώαση στο ενζυμικό διάλυμα σε κλίβανο στους 37°C με τακτικό έλεγχο έως ότου το διάλυμα αλλάξει χρώμα (max χρόνου επώασης 1,5 ώρα)

-ξέπλυμα με dH₂O

-αντίχρωση με διάλυμα neutral red για 1 λεπτό σε θερμοκρασία δωματίου

-ξεπλύματα με dH₂O

-επικάλυψη με ειδική γέλη

Το ενζυμικό διάλυμα αποτελείται από:

-naftol

-fast blue

-dH₂O

-dimethylformamide

-tris buffer(ph7.3)

Ακολούθησε ανάλυση εικόνας

3) Ανάλυση εικόνας

Οι ιστολογικές εικόνες που ελήφθησαν ψηφιοποιήθηκαν με σάρωση και αποθηκεύθηκαν ως αρχεία jpg 1550x1070 pixels, 16,7 εκατομμύρια αποχρώσεων (24-bit). Τα προγράμματα ανάλυσης εικόνας ρυθμίστηκαν (calibration) με τη βοήθεια ενός μικρομετρικού slide (πλακίδιο Neubauer), ώστε να γίνεται αυτόματη μετατροπή από τα αποτελέσματα σε pixels σε πραγματικές μονάδες (μικρόμετρα μm). Τόσο το μικρομετρικό πλακίδιο, όσο και εικόνες με αντικείμενα γνωστού μεγέθους, χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να εκτιμηθεί προκαταρκτικώς η ακρίβεια και επαναληψιμότητα των ψηφιακών μετρήσεων. Σε κάθε φωτογραφημένο οπτικό πεδίο έγινε καταγραφή και επισήμανση όλων των εμφανών, σύμφωνα με τα παραπάνω, μαστοκυττάρων.

4) Ανοσοϊστοχημεία

Με τα μονοκλωνικά αντισώματα CD1α και 2D7 (mouse), έγινε μέτρηση των Langerhans κυττάρων και των βασεόφιλων αντίστοιχα στις διαφορετικές ιστολογικές ομάδες.

Για τα Langerhans κύτταρα (CD1α) έγινε:

- αποπαραφίνωση σε ξυλόλη
- ενυδάτωση του ιστού σε κατιούσα οιοπνευμάτων (100° x2, 96° x2, 80,° 70°)
- ξέπλυμα σε νερό βρύσης και έπειτα σε απεσταγμένο νερό
- αποκάλυψη επιτόπων σε διάλυμα buffer ph 9 για 20' σε φούρνο μικροκυμάτων στα 700 watt
- ξέπλυμα με dH₂O (3φορές)
- υπεροξειδάση 3% για 15 λεπτά σε σκοτεινό θάλαμο σε θερμοκρασία δωματίου
- ξέπλυμα με dH₂O (3φορές)
- ξέπλυμα σε TBS (TRIS BUFFER SALINE ph 7.6) 3 φορές
- Primary (αντίσωμα CD1α-mouse monoclonal), DAKO 1:50 αραιώση, επώαση για 45' σε θερμοκρασία δωματίου και σκοτεινό θάλαμο
- 3 ξεπλύματα με TBS
- Envision HRP Polymer K 8002 (DAKO ready to use) για 30' σε θερμοκρασία δωματίου και σκοτεινό θάλαμο
- ξέπλυμα με TBS 3 φορές
- ξέπλυμα με dH₂O
- χρωμογόνο DAB για 25' σε θερμοκρασία δωματίου
- ξέπλυμα σε νερό βρύσης
- αντίχρωση με αιματοξυλίνη 5 δευτερόλεπτα, ξεπλυμα σε νερό βρύσης
- αφυδάτωση σε ανιούσα οιοπνευμάτων, ξυλόλη, επικάλυψη με DXP

Για τα βασεόφιλα (2D7) έγινε:

αποπαραφίνωση σε ξυλόλη

-ενυδάτωση του ιστού σε κατιούσα οιοπνευμάτων (100° x2, 96° x2, 80,° 70°)

-ξέπλυμα σε νερό βρύσης και έπειτα σε απεσταγμένο νερό

-αποκάλυψη επιτόπων σε διάλυμα buffer ph 6 για 30' σε φούρνο μικροκυμμάτων στα 700 watt

-ξέπλυμα με dH₂O (3φορές)

-υπεροξειδάση 3% για 15 λεπτά σε σκοτεινό θάλαμο σε θερμοκρασία δωματίου

-ξέπλυμα με dH₂O (3φορές)

-ξέπλυμα σε TBS (TRIS BUFFER SALINE ph 7.6) 3 φορές

-Primary (αντίσωμα 2D7-mouse monoclonal), Biolegend 1:120 αραιώση, επώαση για 45' σε θερμοκρασία δωματίου και σκοτεινό θάλαμο

-3 ξεπλύματα με TBS

-Envision HRP Polymer K 8002 (DAKO ready to use) για 30' σε θερμοκρασία δωματίου και σκοτεινό θάλαμο

-ξέπλυμα με TBS 3 φορές

-ξέπλυμα με dH₂O

-χρωμογόνο DAB για 25' σε θερμοκρασία δωματίου

-ξέπλυμα σε νερό βρύσης

-αντίχρωση με αιματοξυλίνη 5 δευτερόλεπτα, ξέπλυμα σε νερό βρύσης

-αφυδάτωση σε ανιούσα οιοπνευμάτων, ξυλόλη, επικάλυψη με DXP

Τέλος έγινε συσχετισμός των διαφόρων αποτελεσμάτων με την κλινική εικόνα, την πορεία και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

ΟΠΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Για τη μελέτη και αξιολόγηση των ιστολογικών πλακιδίων, όπως και για τη λήψη φωτογραφιών από τα επιλεγμένα οπτικά πεδία, χρησιμοποιήθηκε ένα μικροσκόπιο Zeiss Axioskop με ενσωματωμένο φωτογραφικό σύστημα. Οι εικόνες ψηφιοποιήθηκαν με σάρωση με τη βοήθεια ενός σαρωτή της Hewlet Packard

ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ

Η συλλογή και η ταξινόμηση των στοιχείων έγινε με την βοήθεια του Excel 2003 (Microsoft Corp). Για την ψηφιοποίηση, την επεξεργασία και την γενικότερη διαχείριση

των ιστολογικών εικόνων χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα Adobe Photoshop V.9.0 (Adobe Systems Inc) και Photopaint V.6.00.118 (Corel Corp) ενώ στη μορφομετρική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα Sigmascan V.2.0 (Jandel Scientific Corp) και Image Tools V.2.0 (University of Texas).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η περιγραφική στατιστική ανάλυση βασίστηκε σε πίνακες απόλυτων και σχετικών συχνοτήτων όσον αφορά στις κατηγορικές μεταβλητές, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν δείκτες κεντρικής τάσης και διασποράς.

Για την συσχέτιση των κατηγορικών μεταβλητών μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκε η χ^2 στατιστική δοκιμασία, ενώ ανάλυση μονής διακύμανσης χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να αξιολογηθούν ο αριθμός των κυττάρων langerhans στην επιδερμίδα, καθώς και ο αριθμός των μαστοκυττάρων και βασεόφιλων στο χόριο με τις κατηγορικές μεταβλητές. Όλοι οι έλεγχοι ήταν δίπλευροι και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο 5%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν συνολικά 110 βιοψίες δέρματος με παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια. Οι περισσότερες αντιστοιχούσαν σε 4mm punch βιοψίες (από 3-5mm).

1) Από τις 110 βιοψίες οι 54 αντιστοιχούσαν σε γυναίκες (49.1%) και οι 56 σε άνδρες (50.9%).

2) Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 14 και 100 ετών με μέση ηλικία τα 57,23 έτη. Η μέση ηλικία των ανδρών ήταν 57,4 έτη και η μέση ηλικία των γυναικών ήταν 57,03 έτη.

3) Το ιστολογικό υλικό χωρίστηκε σε **τρεις ομάδες ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο:**

A) ΕΙΚΟΝΑ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΥΝΟΔΕΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΑΚΑΝΘΟΥΛΥΣΗ

B) ΕΙΚΟΝΑ ΚΥΡΙΩΣ ΑΚΑΝΘΟΥΛΥΣΗΣ με ελάχιστη έως καθόλου δερματίτιδα (εικόνα τύπου πέμφιγας-κοινής και φυλλώδους, τύπου Darier και τύπου πέμφιγας Hailey-Hailey **Γ) ΜΕΙΚΤΟΣ ΤΥΠΟΣ** όπου η ιστολογική εικόνα της πρώτης ομάδας και της δεύτερης ομάδας καταλάμβαναν στο ίδιο ιστοτεμάχιο αντίστοιχο ποσοστό περίπου.

Από τα 110 περιστατικά τα 61 αντιστοιχούσαν στην ομάδα του τύπου της δερματίτιδας (55.5%), τα 33 στην ομάδα του τύπου της κυρίως ακανθόλυσης (30%) και τα 16 (14.5%) στη μεικτή ομάδα.

4) Στη δεύτερη ομάδα, η προεξέχουσα εικόνα ήταν αυτή της πέμφιγας (18 περιστατικά από τα οποία φυλλώδης 14 και κοινή 4. Ακολούθως ήταν αυτή τύπου Darier (8 περιστατικά), τύπου Hailey-Hailey (2 περιστατικά) και συνδιασμός τύπων (2 περιστατικά Hailey-Hailey μαζί με φυλλώδη πέμφιγα, 1 περιστατικό Hailey-Hailey με κοινή πέμφιγα, 1 περιστατικό Hailey-Hailey με Darier και τέλος 1 περιστατικό πέμφιγας με Darier).

5) Από τους 110 ασθενείς οι έξι είχαν συνυπάρχουσες παθήσεις (ένας Ca θύμου, ένας Ca ουροδόχου, ένας Hodgkin λέμφωμα, ένας κοινή ποικίλουσα ανοσοανεπάρκεια και δύο ατοπική δερματίτιδα).

6) Στην κλινική εικόνα, μία ασθενής είχε εστιακή μόνο εντόπιση, στη θηλή του μαστού.

Μετά από μελέτη των **ιστολογικών τομών**, παρατηρήθηκαν τα εξής:

- Οι βιοψίες ήταν **εφελκιδοποιημένες** στο 20,9% (n=23) των περιπτώσεων, ενώ στο 31,8% υπήρχε **εξέλκωση** (n=35).
- Υπερκεράτωση και **παρακεράτωση** ήταν συχνά ευρήματα στις ιστολογικές τομές (παρακεράτωση 70%, n=77), ενώ 1 περιστατικό παρουσίαζε εναλλαγές υπερκεράτωσης-παρακεράτωσης. Δεν παρατηρήθηκαν παρακερατωσικές στήλες στην επιδερμίδα.
- Πάνω από τα μισά περιστατικά εμφανίζαν κάποιου βαθμού **ακάνθωση** (61,8%, n=68), ενώ σε 8,2% (n=9) αυτή ήταν έντονη. Το μικρότερο ποσοστό ακάνθωσης παρατηρήθηκε στη δεύτερη ομάδα (45,5% n=15), ενώ μεταξύ της μεικτής (68,8% n=11) και της πρώτης (68,9% n=42) ομάδας δεν υπήρχε διαφορά.

- **Demodex** ανευρέθηκε στις ιστολογικές τομές σε ποσοστό 2,72% (v=3), ενώ **pityrosporum** στο 1,81% (v=2). Σε ένα περιστατικό ανευρέθησαν **κόκκοι**.
- Πολύ συχνά ανευρίσκονταν **ουδετερόφιλα** στις εξετασθείσες τομές (80,0%, v=88) συνήθως λίγα σε αριθμό και μετά από εξέταση πολλαπλών τομών, ενώ σε δύο περιστατικά (1,8%,) αυτά ήταν άφθονα. Ύπαρξη ουδετεροφίλων στην επιδερμίδα υπήρχε στο 60,6% (v=66), ενώ στο 15,45% (v= 17) αυτά σχημάτιζαν αποστημάτια στην επιδερμίδα, χωρίς συνυπάρχοντα στοιχεία μικροβιακής επιλοίμωξης. Μεταξύ των τριών ομάδων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.
- **Δυσκερατωσικά κύτταρα** ήταν παρόντα σε 32,7% των περιπτώσεων (v=36). Η έκφρασή τους ήταν εντονότερη στην τύπου Darier, με ελαφριά υπεροχή της παρουσίας τους στην πρώτη ομάδα (39,3% v=24) έναντι των άλλων δύο (31,3% v=5 στη μεικτή ομάδα και 21,2% v=7 στη δεύτερη ομάδα).
- **Δυσπλαστικά κύτταρα** στη βασική στιβάδα ανευρέθησαν σε μικρό ποσοστό 5,5% (v=6).
- Η **σπογγίωση** ήταν ένα πολύ συχνό εύρημα (73,6%,v=81) και ήταν κυρίως μετρίου βαθμού (72,7% v=80). Το μεγαλύτερο ποσοστό και ένταση παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα (90,2%, v=55)και τη μεικτή (87,5% v=14), αλλά από ελάχιστη έως μικρό βαθμό παρατηρήθηκε και σε ικανό αριθμό περιστατικών της δεύτερης ομάδας (36,4% v=12).
- **Σπογγίωση στο θύλακα της τρίχας** εμφανίστηκε στο 18,2% (v=20)των περιπτώσεων ενώ το 95% (v=19) από αυτές ήταν στην πρώτη και τη μεικτή ομάδα.
- **Οίδημα στο θηλώδες χόριο** παρατηρήθηκε στο 28,1% (v=31) των περιπτώσεων. Σε 3.6% (v=4)το οίδημα ήταν αρκετά έντονο, ενώ σε μια περίπτωση έφτασε μέχρι το σχηματισμό υποεπιδερμικής πομφόλυγας. Το μεγαλύτερο ποσοστό οιδήματος, αλλά και το πιο έντονο, παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα (32,8% v=20), ακολουθούμενη από τη μεικτή ομάδα (31,3% v=5) και τέλος τη δεύτερη ομάδα (18,2% v=6).
- Σε 59 ασθενείς ο **βαθμός της λεμφοκυτταρικής διήθησης** ήταν μέτριος (53,6%), ενώ σε 14 ο βαθμός της διήθησης ήταν έντονος (12,7%). Στους υπόλοιπους 37 ασθενείς ο βαθμός της λεμφοκυτταρικής διήθησης ήταν ήπιος (33,6%). Η έντονη φλεγμονή παρατηρήθηκε κυρίως στα περιστατικά της πρώτης ομάδας, με παρουσία σε 12 ασθενείς (19,7%), ενώ μόνο 1 περιστατικό από τη δεύτερη ομάδα (3%) και ένα από τη μεικτή ομάδα (6,3%) εμφάνισαν έντονη φλεγμονή.
- Σε 70 ασθενείς η **κατανομή της φλεγμονής** ήταν κυρίως περιαγγειακή (63,6%) και περιοριζόταν στο άνω χόριο (v=72, με ποσοστό 65,5%). Λιγότερο η κατανομή της φλεγμονής ήταν διάχυτη (11,8% v=13) ή περιαγγειακή και διάχυτη (24,5% v=27). Δεν φάνηκε να υπάρχει σχέση μεταξύ της κατανομής της

- φλεγμονής και του βάθους προσβολής του χορίου. Η δεύτερη ομάδα όμως εμφάνισε συχνότερα περιαγγειακή φλεγμονή (81,8%, v=27) σε σχέση με την πρώτη ομάδα (57,4%, v=35) και τη μεικτή (50%, v=8).
- Σχεδόν σε όλα τα περιστατικά παρατηρήθηκε κάποιου βαθμού **διήθηση από ηωσινόφιλα στο χόριο** (93,7% v=103). Πάνω από τις μισές φορές (56,4% v=62) η διήθηση ήταν ήπια, ενώ σε 6 περιστατικά τα ηωσινόφιλα ήταν τόσο ελάχιστα που ήταν απαραίτητη η εξέταση πολλαπλών τομών για την ανεύρεσή τους (9,6%). Στο 28,2% των περιστατικών η διήθηση από ηωσινόφιλα ήταν μέτρια (v=31), ενώ σε ένα 9,1%(v=10) η διήθηση ήταν έντονη. Σε 7 περιστατικά δεν ανευρέθησαν καθόλου ηωσινόφιλα (6,4%).
 - Μεταξύ των τριών ομάδων, αυτή που παρουσίασε τα περισσότερα περιστατικά με **έντονη διήθηση από ηωσινόφιλα** ήταν η μεικτή (50% v=8), ακολουθούμενη από την πρώτη ομάδα (42,6% v=26) και τη δεύτερη ομάδα (21,2% v=7).
 - **Ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα** ανευρέθησαν στο 58,2% (v=64) των περιπτώσεων, ενώ **ηωσινόφιλα στα νεύρα** ανευρέθησαν στο 74,5% (v=82). Από τις τρεις ομάδες, η δεύτερη εμφάνισε λιγότερο συχνά ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα (39,4% v=13) σε σχέση με τις άλλες δύο (πρώτη ομάδα 65,6% v=40 και μεικτή 68,8% v=11). Η ομάδα στην οποία παρατηρήθηκαν πιο συχνά ηωσινόφιλα στα νεύρα, ήταν η πρώτη (80,3% v=49), ακολουθούμενη από τη μεικτή (68,8% v=11) και τέλος τη δεύτερη (66,7% v=22).
 - **Πλασματοκύτταρα** ήταν παρόντα σε 34,5% (v=38) των περιπτώσεων. Σε λίγες περιπτώσεις (4,5% v=5), τα πλασματοκύτταρα ήταν άφθονα στις ιστολογικές τομές. Η συχνότητα εμφάνισής τους ήταν πολύ μεγαλύτερη στην δεύτερη ομάδα (57,6% v=19) σε σχέση με τη μεικτή ομάδα (43,8% v=7) και την πρώτη ομάδας (19,7% v=12).
 - **Κοκκία μελανίνης** στο χόριο παρατηρήθηκαν σε 15,4% των περιστατικών (v=17). Τις περισσότερες φορές η παρουσία τους ήταν ήπια, ενώ σε ένα μικρό ποσοστό (1,8% v=2) αυτή ήταν έντονη. Πιο συχνά παρατηρήθηκαν στην ομάδα της ακανθόλυσης (21,2% v=7) χωρίς όμως ιδιαίτερη διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων (18,8% v=3 στη μεικτή και 11,5% v=7 στην πρώτη ομάδα).
 - Η ύπαρξη κάποιου βαθμού **ινοβλαστικής αντίδρασης** παρατηρήθηκε στο 45,5% (v=50) των περιστατικών, ενώ σε ένα μικρό αριθμό περιστατικών (5,5% v=6) αυτή ήταν έντονη. Ανάμεσα στις τρεις ομάδες, αυτή που εμφάνισε τα περισσότερα περιστατικά με ινοβλαστική αντίδραση ήταν η πρώτη ομάδα 50,8% (v=31) ακολουθούμενη από τη δεύτερη ομάδα με 39,4% (v=13) και τη μεικτή ομάδα με 37,5% (v=6).
 - **Ελάστωση στο χόριο** ήταν παρούσα σε 16,4% των περιστατικών (v=18) με τις περιπτώσεις μεταξύ ήπιας (10% v=11) και έντονης(6,4% v=7) ελάστωσης σχεδόν μοιρασμένες. Τις περισσότερες φορές παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα (23%

- v=14), ενώ στις άλλες δύο η παρουσία της ήταν σαφώς μειωμένη (δεύτερη ομάδα 9,1% v= 3 και μεικτή ομάδα 6,3% v=1).
- Τα **μαστοκύτταρα** ήταν παρόντα σε άλλοτε άλλο βαθμό σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις (εκτός από δύο που ήταν απόντα), και σε 2 ήταν πάνω σε νεύρα.
 - Σε 7 περιπτώσεις η **ακανθόλυση** ήταν πολύ εστιακή (6,4%) και σε κάποια περιστατικά υπήρχαν **μεμονωμένα ακανθολυτικά κύτταρα** (15,5% v=17).
 - Παρουσία **διπύρηνων επιδερμικών κυττάρων** υπήρχε σε 3,6% (v=4), ενώ **διάταση αγγείων** στο 8,2% (v=9) και **λειηνοειδούς αντίδρασης** στο 0,9% (v=1).
 - Ένα περιστατικό εμφάνισε **ινιδοειδή νέκρωση** στο χόριο, ενώ σε ένα άλλο η ινιδοειδής νέκρωση ήταν στο τοίχωμα των αγγείων.
 - Ενδιαφέρουσα ήταν η εικόνα «**τύπου επιδερμολυτικής υπερκεράτωσης**» (v=2) και η εικόνα των ηωσινοφίλων στο χόριο ανάμεσα στις κολλαγόνες ίνες, «**τύπου ηωσινοφιλικής κυτταρίτιδας**» (v=3).

7)Σε 11 ασθενείς έγινε εξέταση και **αμέσου ανοσοφθορισμού**, ενώ σε άλλους 9 υπήρχε και έλεγχος της IgE.

Από τις περιπτώσεις που συνυπήρχε άμεσος ανοσοφθορισμός ήταν αρνητικές οι 54,5% (v=6). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, ο ανοσοφθορισμός ήταν θετικός κυρίως για C3 στο τοίχωμα των αγγείων (v=3), και C3 στη βασική μεμβράνη-ζώνη (v=2). Σε ένα περιστατικό συνυπήρχαν Ig A, C3 και ινωδογόνο στη βασική μεμβράνη-ζώνη, ενώ σε ένα άλλο ανευρέθηκε ινωδογόνο στο τοίχωμα των αγγείων.

Σε 6 από τους 9 ασθενείς βρέθηκε αυξημένη IgE, εκ των οποίων οι δύο είχαν ιστορικό ατοπίας. Από τις 6 θετικές περιπτώσεις, οι πέντε ανήκαν στην πρώτη ομάδα και η μία στη μεικτή ομάδα.

8)Σε 106 περιστατικά έγινε ιστοχημική χρώση για μέτρηση των μαστοκυττάρων. Σε 86 περιστατικά έγινε ανοσοϊστοχημική χρώση για μέτρηση των Langerhans κυττάρων και σε 64 για μέτρηση των βασεόφιλων.

- Η **ιστοχημική χρώση Fast Blue R-R για τα μαστοκύτταρα** κατέδειξε μεγαλύτερη διήθηση του χορίου από μαστοκύτταρα στην πρώτη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 103,5) και την τρίτη (μέσος όρος κυττάρων 106) ομάδα, σε σχέση με τη δεύτερη (μέσος όρος κυττάρων 84,7).
- Η **ανοσοϊστοχημική χρώση CD1a για τα Langerhans κύτταρα** κατέδειξε και αυτή μεγαλύτερη διήθηση της επιδερμίδας από Langerhans κύτταρα στην πρώτη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 82)σε σχέση με την δεύτερη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 33) και την τρίτη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 53) . Στο χόριο παρατηρήθηκε επίσης διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων με την πρώτη ομάδα να

εμφανίζει μέτρια και έντονη διήθηση στο 68,2% (n=30) σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (42,3%, n=11) και την τρίτη ομάδα (58,4%, n=7), που εμφάνισαν διήθηση σε μικρότερο ποσοστό.

- Η ανοσοϊστοχημική χρώση 2D7 για τα βασεόφιλα κατέδειξε επίσης διήθηση από μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων στην πρώτη (μέσος όρος κυττάρων 5,4) και την τρίτη (μέσος όρος κυττάρων 6,9) ομάδα σε σχέση με τη δεύτερη (μέσος όρος κυττάρων 1,2).

Μετά από στατιστική ανάλυση που αφορούσε στη σύγκριση των διαφόρων ιστολογικών παραμέτρων και ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων, προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

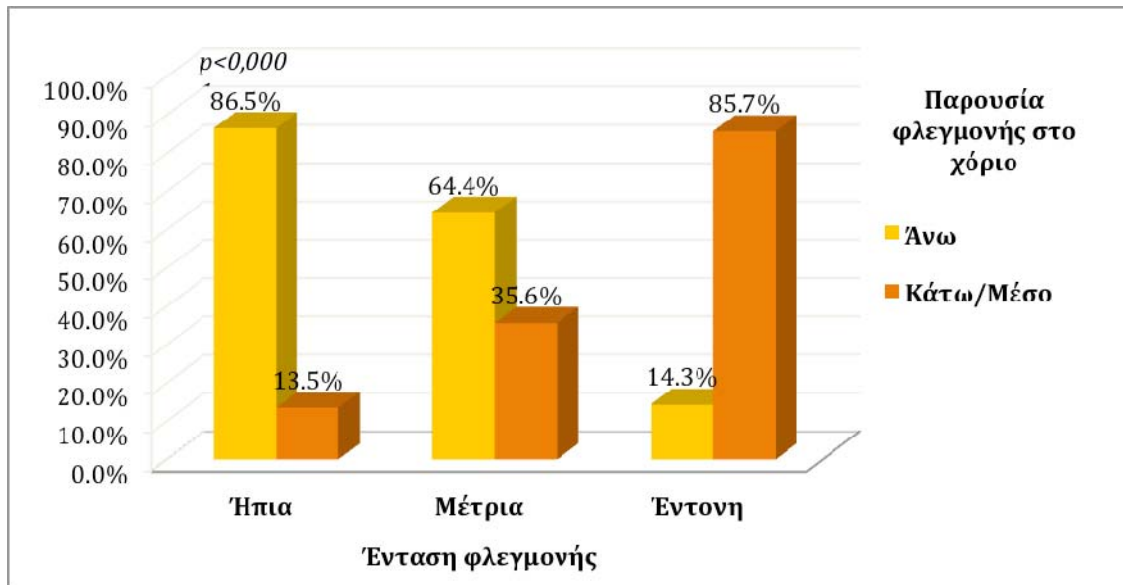
Α. ΓΕΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1) Όσο πιο μεγάλη η ένταση της φλεγμονής, τόσο βαθύτερα ανευρίσκονται οι λεμφοκυτταρικές διηθήσεις με προσβολή του μέσου και κάτω χορίου ($p < 0,0001$) (Πίνακας 1) (Σχήμα 1).

Πίνακας 1. Σχέση μεταξύ έντασης φλεγμονής και βάθους λεμφοκυτταρικής διήθησης.

p<0.0001			Παρουσία φλεγμονής στο χόριο		Total
			Ανω	Κάτω/Μέσο	
Ένταση φλεγμονής	Ήπια	Count	32	5	37
		% within Ένταση φλεγμονής	86,5%	13,5%	100,0%
	Μέτρια	Count	38	21	59
		% within Ένταση φλεγμονής	64,4%	35,6%	100,0%
	Έντονη	Count	2	12	14
		% within Ένταση φλεγμονής	14,3%	85,7%	100,0%
Total	Count	72	38	110	
	% within Ένταση φλεγμονής	65,5%	34,5%	100,0%	

Σχήμα 1. Αύξηση του βάθους της φλεγμονής με την αύξηση της έντασης της φλεγμονής.

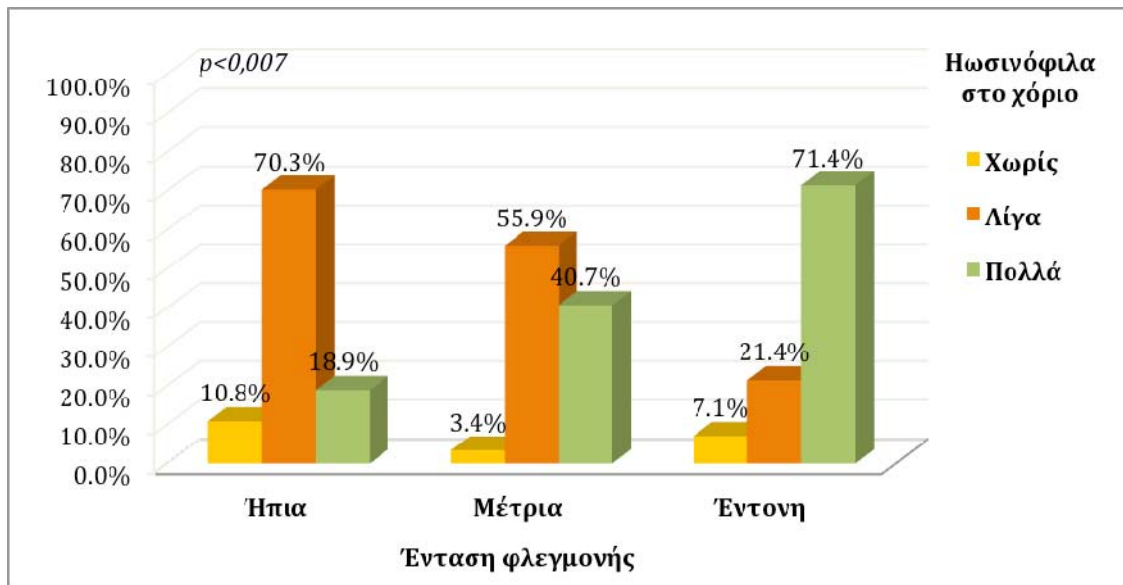


2) Όσο πιο έντονη η φλεγμονή τόσο πιο πολλά τα ηωσινόφιλα στο χόριο ($p=0.007$) (Πίνακας 2)(Σχήμα 2).

Πίνακας 2. Αύξηση των ηωσινοφίλων στο χόριο με την αύξηση της έντασης της φλεγμονής.

p=0.007		Ηωσινόφιλα στο χόριο			Total	
		Όχι	Λίγα	Μέτρια/Πολλά		
Ένταση φλεγμονής	Ηπια	Count	4	26	7	37
		%	10,8%	70,3%	18,9%	100,0%
	Μέτρια	Count	2	33	24	59
		%	3,4%	55,9%	40,7%	100,0%
	Έντονη	Count	1	3	10	14
		%	7,1%	21,4%	71,4%	100,0%
Total	Count	7	62	41	110	
	%	6,4%	56,4%	37,3%	100,0%	

Σχήμα 2.

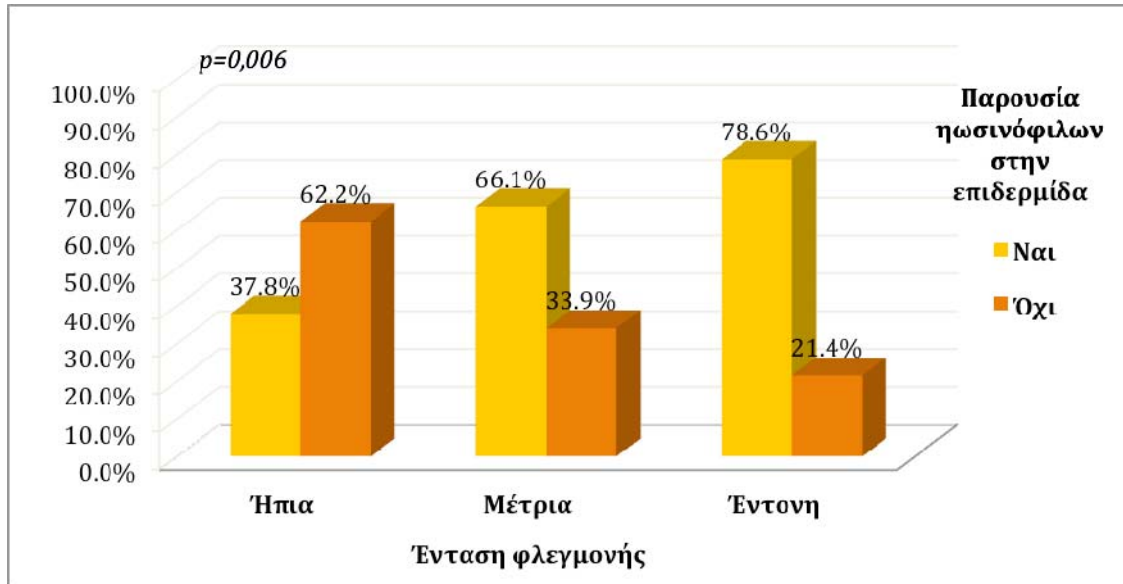


3) Όσο πιο έντονη η φλεγμονή τόσο πιο πολλά τα ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα ($p=0.006$)(Πίνακας 3)(Σχήμα 3).

Πίνακας 3.

$p=0.006$		Ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα		Total	
		Όχι	Ναι		
Ένταση φλεγμονής	Ήπια	Count	23	14	37
		%	62,2%	37,8%	100,0%
	Μέτρια	Count	20	39	59
		%	33,9%	66,1%	100,0%
	Έντονη	Count	3	11	14
		%	21,4%	78,6%	100,0%
Total	Count	46	64	110	
	%	41,8%	58,2%	100,0%	

Σχήμα 3. Αύξηση των ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα σε σχέση με την αύξηση της έντασης της φλεγμονής.

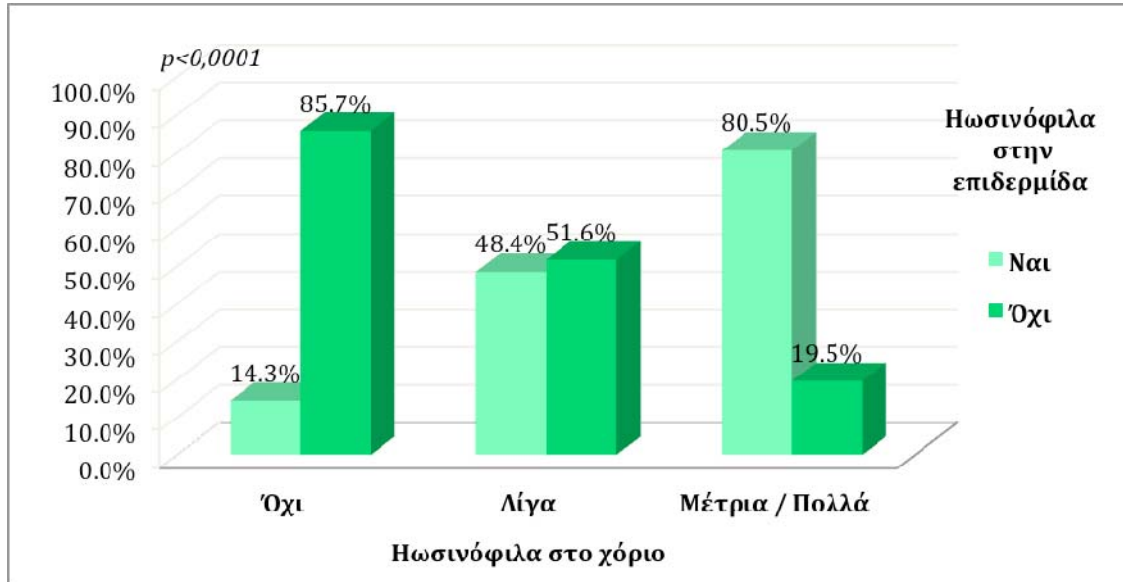


4) Όσο πιο πολλά τα ηωσινοφίλα στο χόριο τόσο πιο πολλά τα ηωσινοφίλα στην επιδερμίδα ($p < 0.0001$) (Πίνακας 4) (Σχήμα 4)

Πίνακας 4. Η αύξηση των ηωσινοφίλων στο χόριο οδηγεί σε αύξηση των ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα.

$p < 0.0001$			Ηωσινοφίλα στην επιδερμίδα		Total
			Όχι	Ναι	
Ηωσινοφίλα στο χόριο	Όχι	Count	6	1	7
		%	85,7%	14,3%	100,0%
	Λίγα	Count	32	30	62
		%	51,6%	48,4%	100,0%
	Μέτρια/Πολλά	Count	8	33	41
		%	19,5%	80,5%	100,0%
Total		Count	46	64	110
		%	41,8%	58,2%	100,0%

Σχήμα 4.

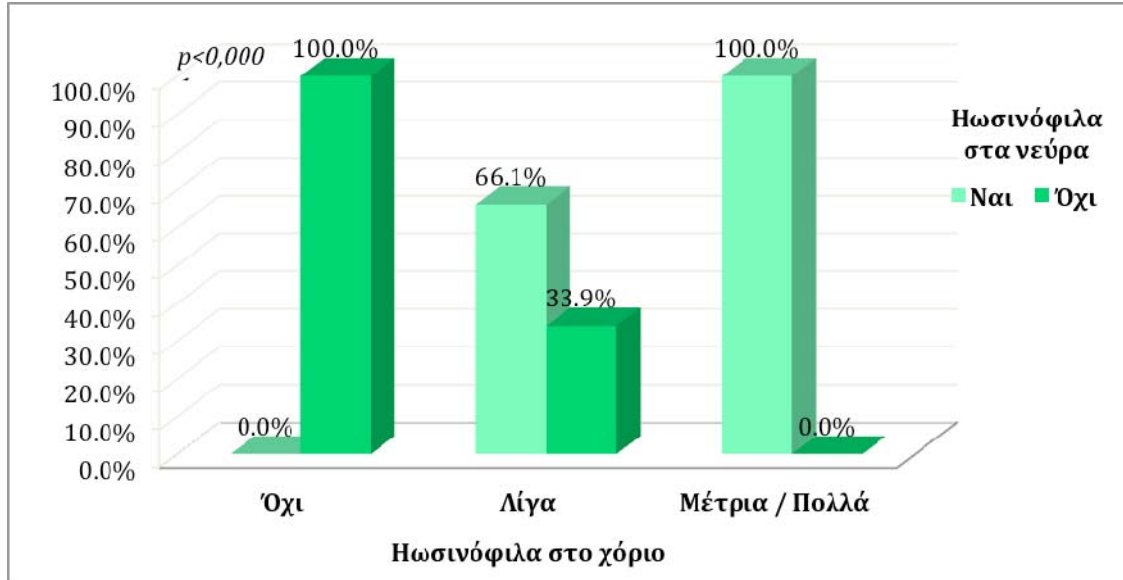


5) Όσο πιο πολλά τα ηωσινόφιλα στο χόριο τόσο πιο πολλά τα ηωσινόφιλα στα νεύρα ($p < 0.0001$)(Πίνακας 5)(Σχήμα 5).

Πίνακας 5.

		Hωσινόφιλα στα νεύρα		Total	
					Όχι
Hωσινόφιλα στο χόριο	Όχι	Count	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Λίγα	Count	21	41	62
		%	33,9%	66,1%	100,0%
	Μέτρια/Πολλά	Count	0	41	41
		%	,0%	100,0%	100,0%
Total	Count	28	82	110	
	%	25,5%	74,5%	100,0%	

Σχήμα 5. Η αύξηση της παρουσίας των ηωσινόφιλων στο χόριο σχετίζεται με αυξημένη ανεύρωση ηωσινόφιλων στα νεύρα.



6) Όταν υπάρχουν ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα, αυξάνεται η πιθανότητα τα υπάρχουν ηωσινόφιλα στα νεύρα ($p=0.034$)

Τα νεύρα έχουν 16.4% περισσότερα ηωσινόφιλα σε σχέση με την επιδερμίδα ($p=0.006$) άρα αποτελούν και πιο αξιόπιστο διαγνωστικό δείκτη.

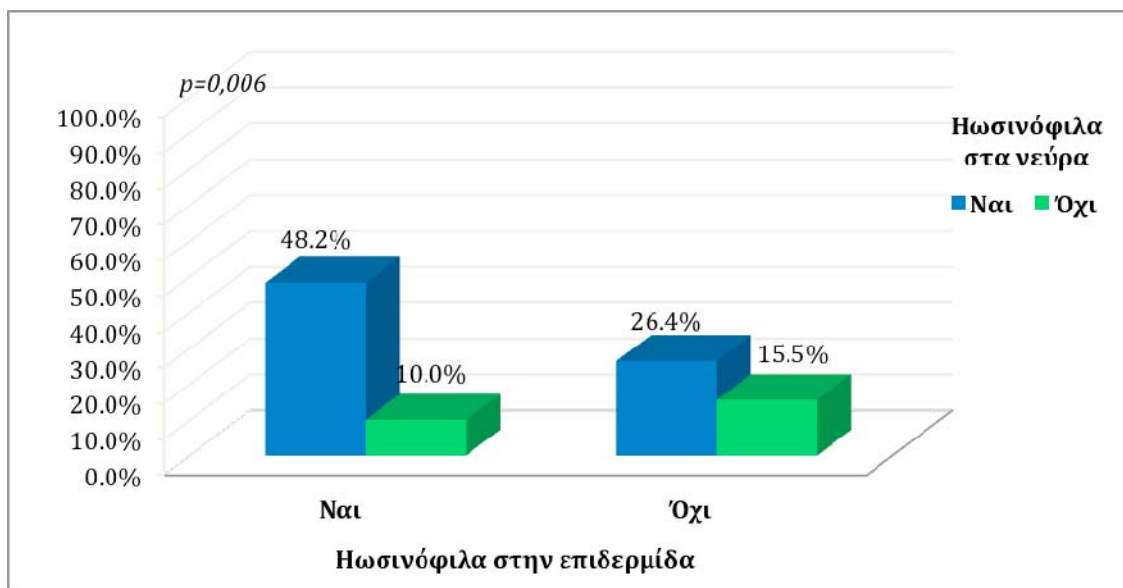
(Πίνακας 6)(Σχήμα 6)

Πίνακας 6

			Ηωσινόφιλα στα νεύρα		Total
			Όχι	Ναι	
Ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα	Όχι	Count	17	29	46
		% within Ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα	37,0%	63,0%	100,0%
		% of Total	15,5%	26,4%	41,8%
	Ναι	Count	11	53	64
		% within Ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα	17,2%	82,8%	100,0%
		% of Total	10,0%	48,2%	58,2%
Total	Count	28	82	110	
	% within Ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα	25,5%	74,5%	100,0%	
	% of Total	25,5%	74,5%	100,0%	

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Continuity Correction ^b	4,520	1	,034		
McNemar Test				,006c	
N of Valid Cases	110				

Σχήμα 6. Η παρουσία των ηωσινοφίλων στα νεύρα είναι αυξημένη σε σχέση με την παρουσία των ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα.



7) Όσο πιο πολλά τα ηωσινόφιλα στο χόριο τόσο πιο πολλά τα μαστοκύτταρα στο χόριο ($p=0.035$) και τα βασεόφιλα στο χόριο ($p=0.022$). (Πίνακας 7)(Σχήματα 7α και 7β).

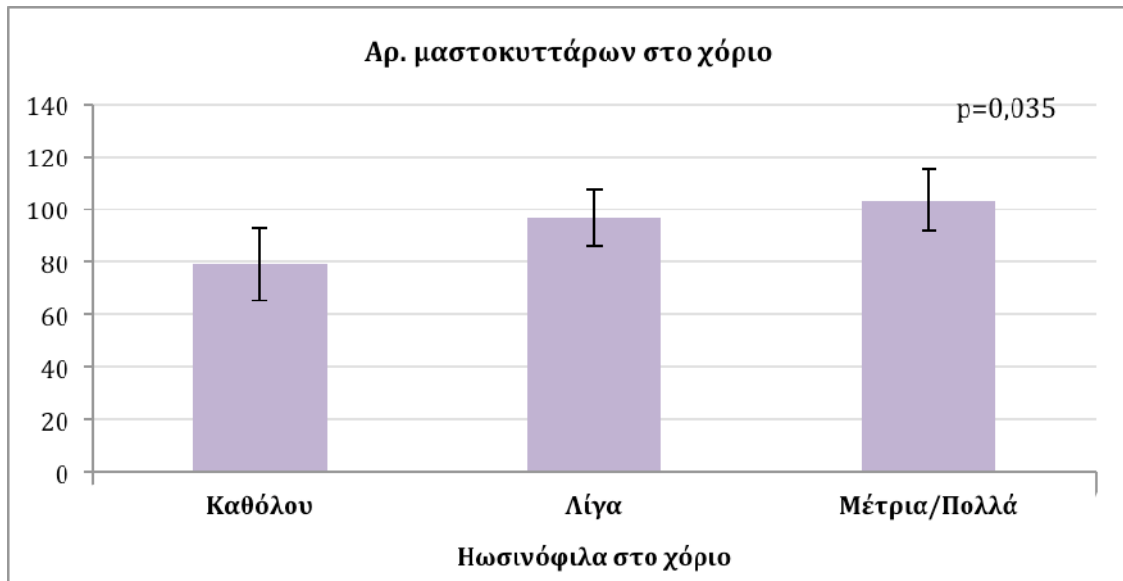
Πίνακας 7. Η αύξηση των ηωσινοφίλων στο χόριο οδηγεί σε αύξηση των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων στο χόριο.

Ηωσινόφιλα στο χόριο		N	Mean	95% CI for Mean		Minimum	Maximum
Αρ. κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα	Όχι	5	62,9	16,6	230,7	10,9	203,4
	Λίγα	49	57,7	46,9	71,0	10,9	211,7
	Μέτρια/Πολλά	32	61,2	49,0	76,4	13,0	137,4
Αρ. μαστοκυττάρων στο χόριο	Όχι	6	79,0	65,3	95,6	67,7	107,9
	Λίγα	61	96,7	86,0	108,7	29,9	216,0
	Μέτρια/Πολλά	39	103,3	91,6	116,5	42,8	164,7
Αρ. βασεοφίλων στο χόριο	Όχι	4	0,7	0,0	3,8	0,0	2,0
	Λίγα	36	2,9	1,7	4,7	0,0	46,9
	Μέτρια/Πολλά	24	6,7	3,1	13,1	0,0	120,5

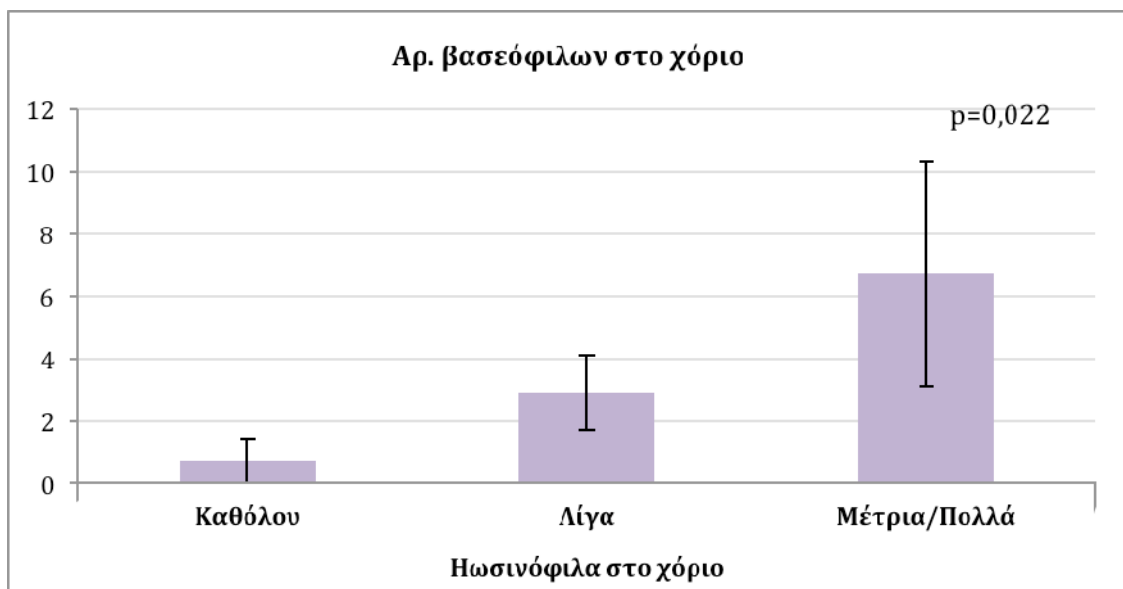
Robust Tests of Equality of Means

		Statistica	df1	df2	P value
Αρ. κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα	Welch	,081	2	10,576	,923
Αρ. μαστοκυττάρων στο χόριο	Welch	3,978	2	20,286	,035
Αρ. βασεοφίλων στο χόριο	Welch	5,518	2	10,935	,022

Σχήμα 7α. Σχέση μεταξύ ηωσινοφίλων και μαστοκυττάρων στο χόριο.



Σχήμα 7β. Σχέση μεταξύ ηωσινοφίλων και βασεοφίλων στο χόριο.



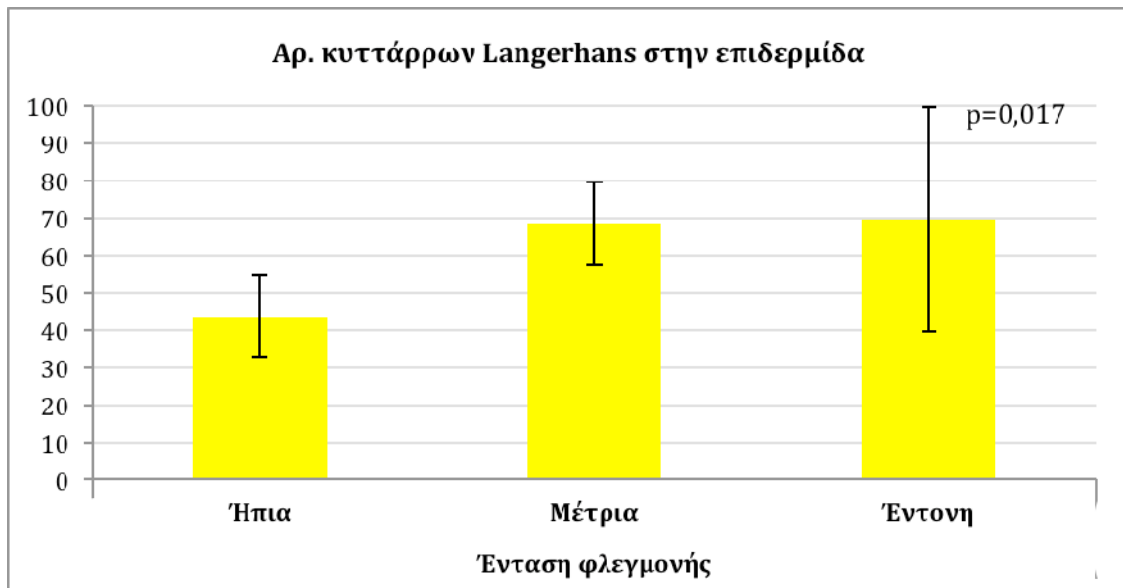
8) Η ήπια φλεγμονή έχει το μικρότερο αριθμό κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα ($p=0.017$)(Πίνακας 8)(Σχήμα 8) ανεξάρτητα με τον τύπο

Πίνακας 8. Η ένταση της φλεγμονής σχετίζεται με τον αριθμό κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα.

Ένταση φλεγμονής		N	Mean	95% CI for Mean		Minimum	Maximum
Αρ. κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα	Ήπια	28	43,6	32,8	57,9	11,0	203,0
	Μέτρια	48	68,5	57,4	81,8	12,0	212,0
	Έντονη	10	69,5	39,5	121,7	11,0	173,0
Αρ.μαστοκυττάρων στο χόριο	Ήπια	34	87,7	73,5	104,6	30,0	216,0
	Μέτρια	58	101,8	92,1	112,6	41,0	175,0
	Έντονη	14	108,8	92,9	127,5	68,0	160,0
Αρ, βασεόφιλων στο χόριο	Ήπια	22	2,4	1,1	4,4	,0	25,0
	Μέτρια	32	3,9	2,1	6,7	,0	87,0
	Έντονη	10	8,5	1,8	31,0	,0	120,0

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Αρ. κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα	Between Groups	3,743	2	1,871	4,285	,017
	Within Groups	36,247	83	,437		
	Total	39,990	85			
Αρ.μαστοκυττάρων στο χόριο	Between Groups	,646	2	,323	1,914	,153
	Within Groups	17,383	103	,169		
	Total	18,029	105			
Αρ, βασεόφιλων στο χόριο	Between Groups	7,436	2	3,718	2,313	,108
	Within Groups	98,058	61	1,608		
	Total	105,494	63			

Σχήμα 8.

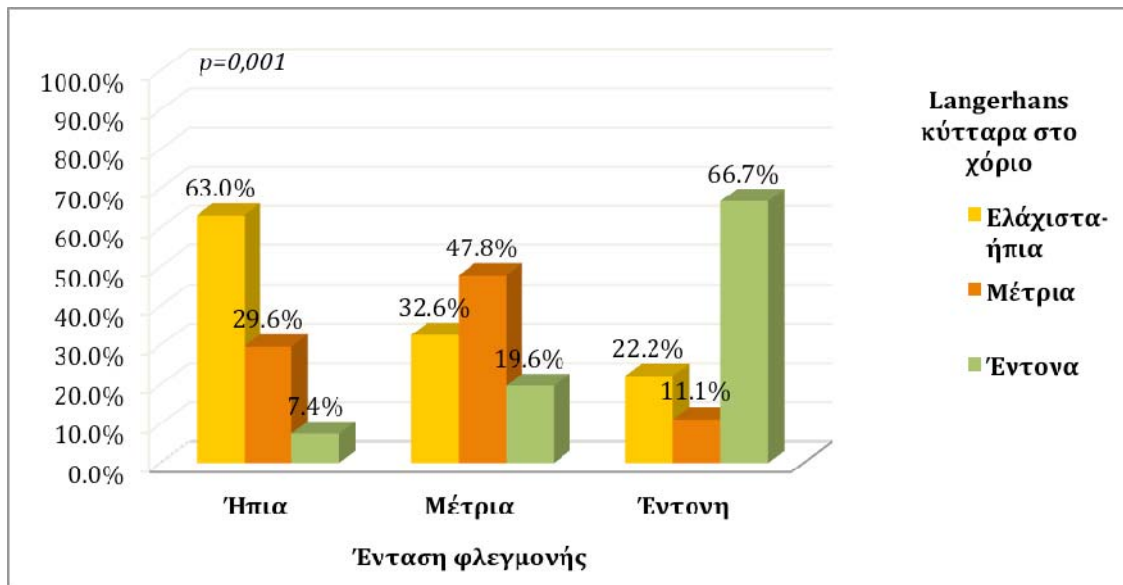


9) Η παρουσία των Langerhans κυττάρων στο χόριο γενικά αυξάνεται με την αύξηση του βαθμού της φλεγμονώδους διήθησης ($p=0.001$)(Πίνακας 9) (Σχήμα 9).

Πίνακας 9

P=0.001			Langerhans κύτταρα στο χόριο			Total
			Ελάχιστα-ήπια	Μέτρια	Έντονα	
Ένταση φλεγμονής	Ήπια	Count	17	8	2	27
		%	63,0%	29,6%	7,4%	100,0%
	Μέτρια	Count	15	22	9	46
		%	32,6%	47,8%	19,6%	100,0%
	Έντονη	Count	2	1	6	9
		%	22,2%	11,1%	66,7%	100,0%
Total		Count	34	31	17	82
		%	41,5%	37,8%	20,7%	100,0%

Σχήμα 9. Συσχέτιση μεταξύ έντασης φλεγμονής και διήθησης από Langerhans κύτταρα στο χόριο ($p=0.001$)



10) Η παρουσία εφελκίδας σχετίζεται με αυξημένη παρουσία ηωσινοφίλων στο χόριο (p=0.061, οριακή σημαντικότητα)(Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Αυξημένη παρουσία ηωσινοφίλων στο χόριο στις περιπτώσεις με παρουσία εφελκίδας.

P=0.061			Ηωσινόφιλα στο χόριο			Total
			Όχι	Λίγα	Μέτρια/Πολλά	
Παρουσία εφελκίδας	Όχι	Count	7	52	28	87
		%	8,0%	59,8%	32,2%	100,0%
	Ναι	Count	0	10	13	23
		%	0,0%	43,5%	56,5%	100,0%
Total		Count	7	62	41	110
		%	6,4%	56,4%	37,3%	100,0%

11) Η παρουσία εφελκίδας σχετίζεται με συχνότερη παρουσία ηωσινοφίλων στα νεύρα (p=0.057, οριακή σημαντικότητα)(Πίνακας 11)

Πίνακας 11. Εντονότερη παρουσία ηωσινοφίλων στα νεύρα στις περιπτώσεις με παρουσία εφελκίδας.

p=0.057			Ηωσινόφιλα στα νεύρα		Total
			Όχι	Ναι	
Παρουσία εφελκίδας	Όχι	Count	26	61	87
		%	29,9%	70,1%	100,0%
	Ναι	Count	2	21	23
		%	8,7%	91,3%	100,0%
Total		Count	28	82	110
		%	25,5%	74,5%	100,0%

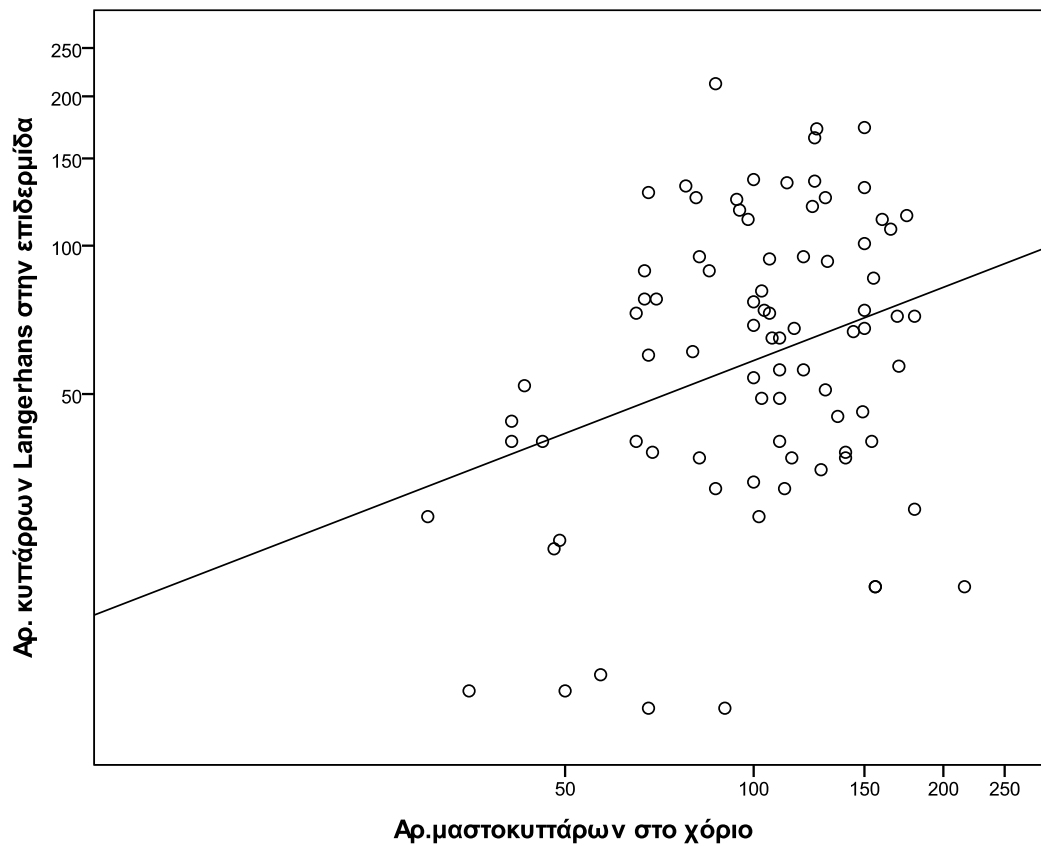
12) Θετική συσχέτιση μεταξύ αριθμού Langerhans κυττάρων, μαστοκυττάρων και βασεόφιλων στο χόριο. (Πίνακας 12), (Σχήμα 12α και 12β).

Πίνακας 11.

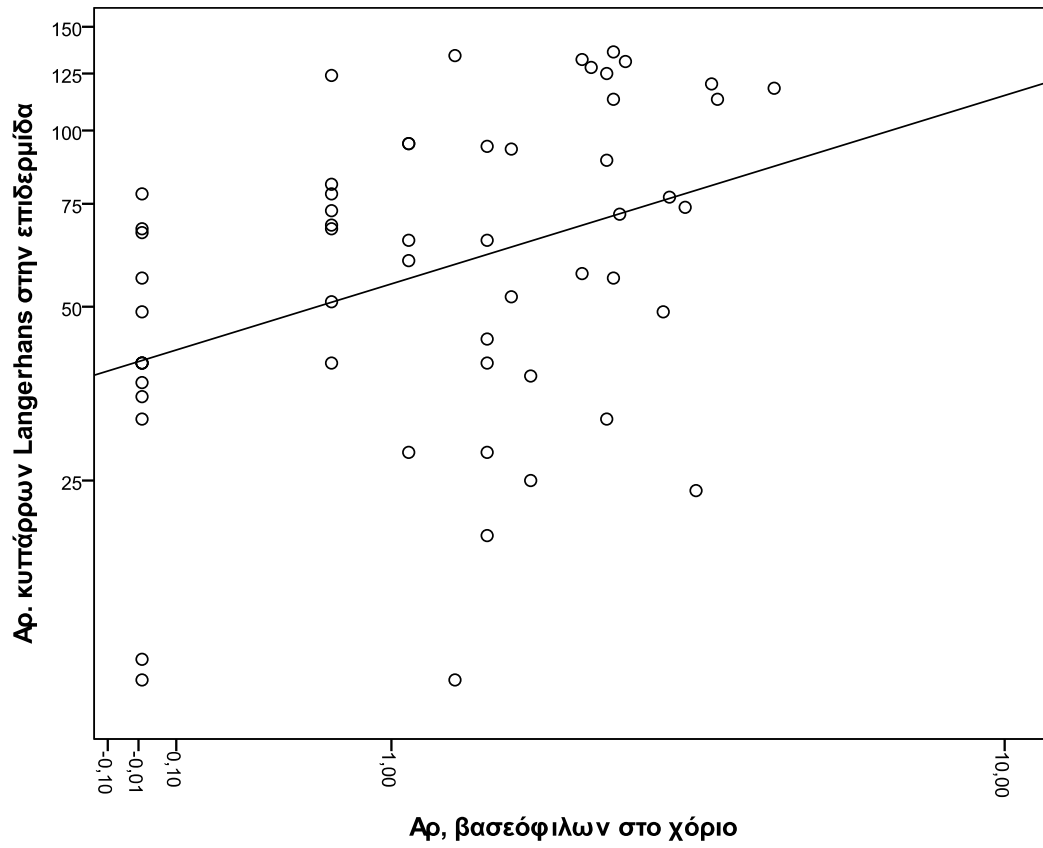
		Αρ. κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα	Αρ. μαστοκυττάρων στο χόριο	Αρ. βασεόφιλων στο χόριο
Αρ. κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα	Pearson Correlation	1		
	Sig. (2-tailed)			
	N	86		
Αρ. μαστοκυττάρων στο χόριο	Pearson Correlation	,304**	1	
	p value	,005		
	N	83	106	
Αρ. βασεόφιλων στο χόριο	Pearson Correlation	,370**	,139	1
	P value	,005	,278	
	N	56	63	64

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Σχήμα 11^α. Όσο αυξάνονται τα Langerhans κύτταρα στην επιδερμίδα, τόσο αυξάνονται τα μαστοκύτταρα στο χόριο (p=0.005)



Σχήμα 11β. Η αύξηση των Langerhans κυττάρων στην επιδερμίδα συνδέεται με αύξηση των βασεόφιλων στο χόριο ($p=0.005$)



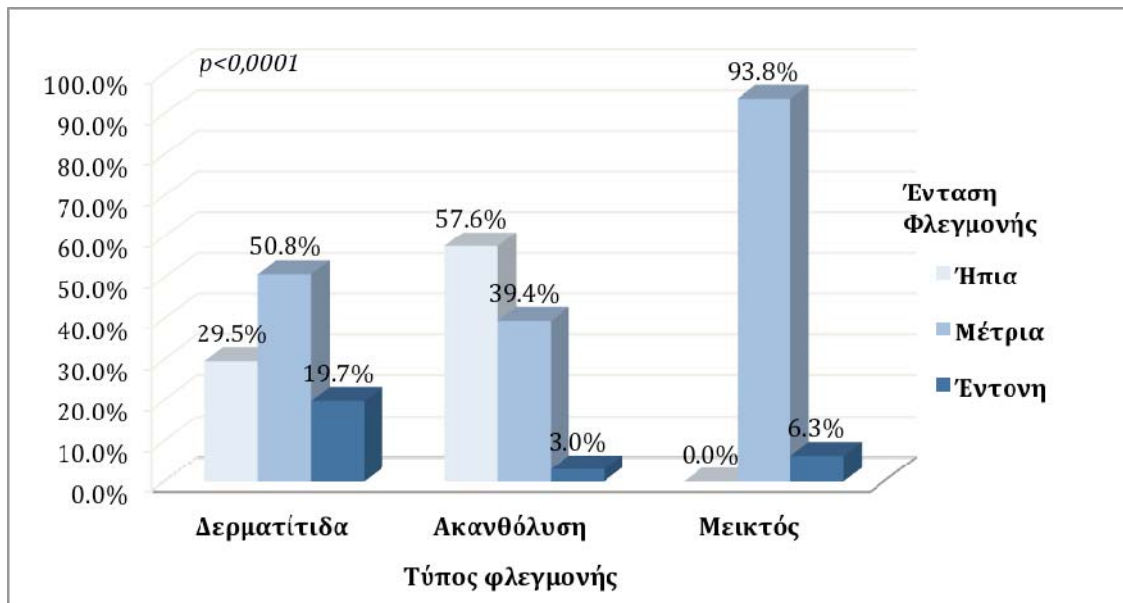
Β. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

1) Η πρώτη ομάδα εμφανίζει συχνότερα έντονη φλεγμονή σε σχέση με τη δεύτερη ή τη μεικτή ομάδα ($p < 0.0001$) (Πίνακας 1) (Σχήμα 1)

Πίνακας 1. Σχέση μεταξύ των τριών ομάδων και της έντασης της φλεγμονής

$p < 0.0001$			Ένταση φλεγμονής			Total
			Ήπια	Μέτρια	Έντονη	
Τύπος φλεγμονής	Πρώτη ομάδα	N	18	31	12	61
		%	29,5%	50,8%	19,7%	100,0%
	Δεύτερη ομάδα	N	19	13	1	33
		%	57,6%	39,4%	3,0%	100,0%
	Μεικτή	N	0	15	1	16
		%	0,0%	93,8%	6,3%	100,0%
Total	N	37	59	14	110	
	%	33,6%	53,6%	12,7%	100,0%	

Σχήμα 1.

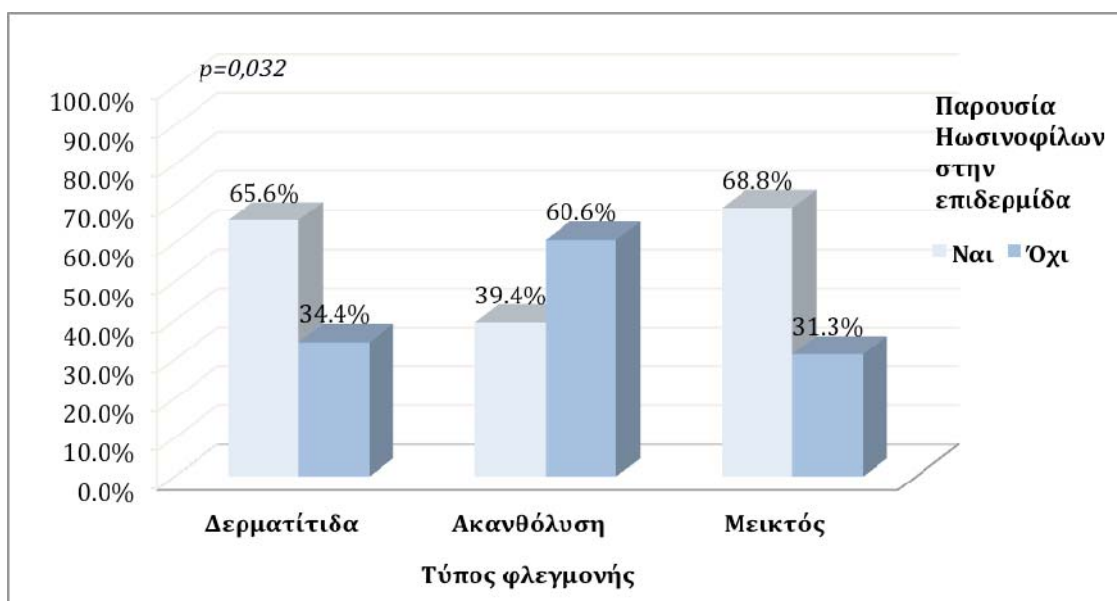


2) Η δεύτερη ομάδα εμφανίζει λιγότερο συχνά ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα σε σχέση με την πρώτη ομάδα ή τη μεικτή ομάδα ($p=0.032$)(Πίνακας 2) (Σχήμα 2)

Πίνακας 2

$p=0.032$			Ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα		Total
			Όχι	Ναι	
Τύπος φλεγμονής	Πρώτη ομάδα	N	21	40	61
		%	34,4%	65,6%	100,0%
	Δεύτερη ομάδα	N	20	13	33
		%	60,6%	39,4%	100,0%
	Μεικτή	N	5	11	16
		%	31,3%	68,8%	100,0%
Total	N	46	64	110	
	%	41,8%	58,2%	100,0%	

Σχήμα 2. Η παρουσία των ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα σε σχέση με τις τρεις ομάδες.

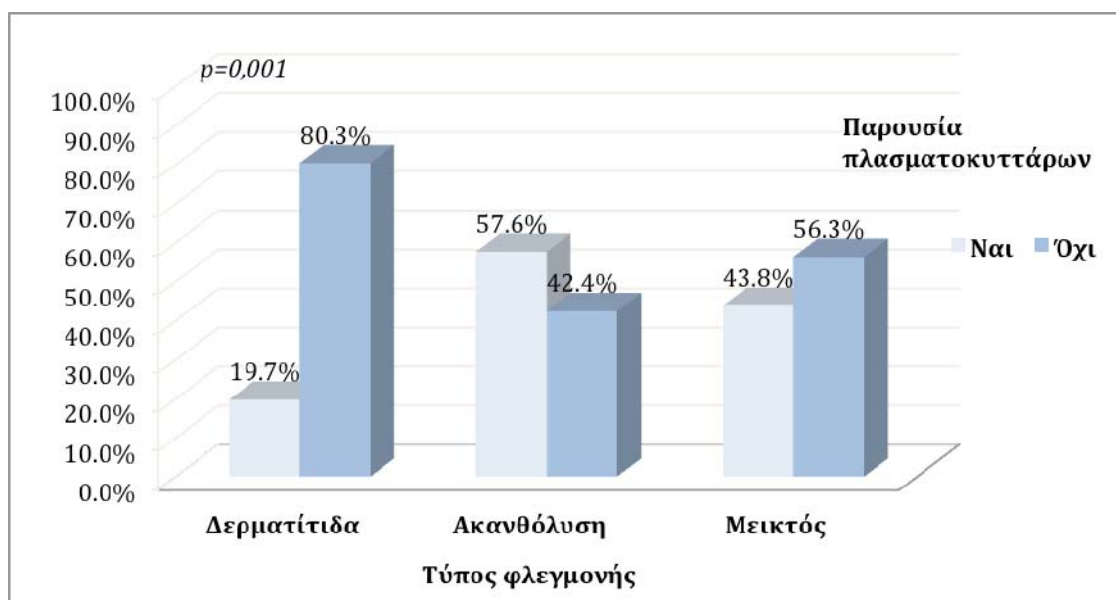


3) Η πρώτη ομάδα εμφανίζει λιγότερο συχνά πλασματοκυττάρια σε σχέση με τη δεύτερη ή τη μεικτή ($p < 0.001$) (Πίνακας 3) (Σχήμα 3)

Πίνακας 3. Αυξημένη παρουσία πλασματοκυττάρων στην ομάδα της κυρίως ακανθόλυσης

$p < 0.001$		Παρουσία πλασματοκυττάρων		Total
		Όχι	Λίγα/Πολλά	
Τύπος φλεγμονής	Πρώτη ομάδα	N 49	12	61
		% 80,3%	19,7%	100,0%
	Δεύτερη ομάδα	N 14	19	33
		% 42,4%	57,6%	100,0%
	Μεικτή	N 9	7	16
		% 56,3%	43,8%	100,0%
Total		N 72	38	110
		% 65,5%	34,5%	100,0%

Σχήμα 3.

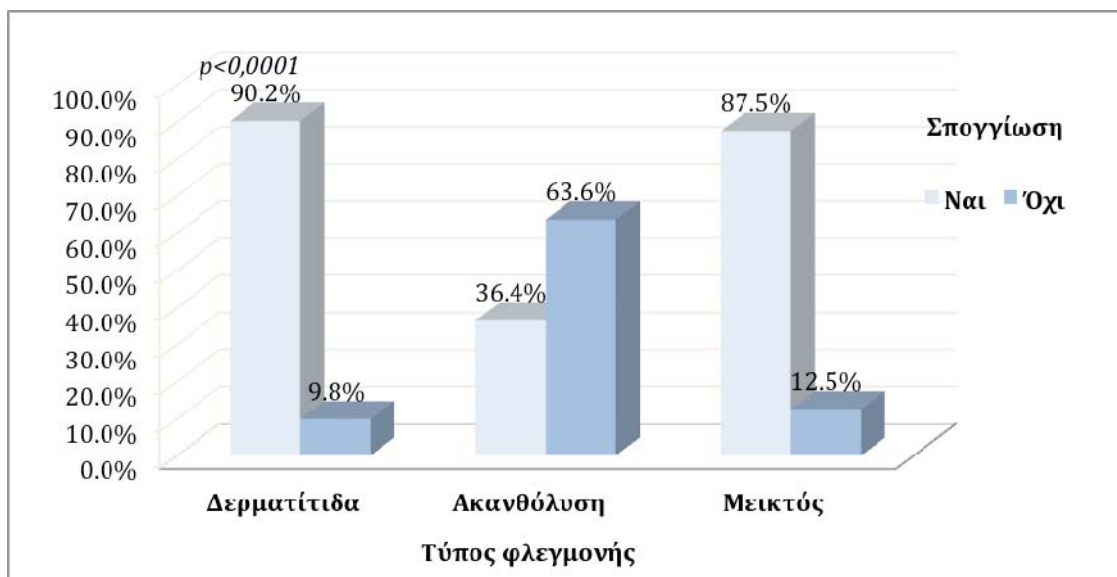


- 4) Όπως ήταν αναμενόμενο η πρώτη ομάδα εμφανίζει συχνότερα σπογγίωση σε σχέση με τις άλλες δύο ($p < 0.0001$) (Πίνακας 4) (Σχήμα 4), καθώς και σπογγίωση στο θύλακα της τρίχας ($p = 0.02$) (Πίνακας 5) (Σχήμα 5).

Πίνακας 4. Αυξημένη παρουσία σπογγίωσης στην ομάδα τύπου δερματίτιδας.

P<0.0001	Σπογγίωση		Total	
	Όχι	Κανονική/Πολλή		
Τύπος φλεγμονής	Πρώτη ομάδα	N 6 % 9,8%	55 90,2%	61 100,0%
	Δεύτερη ομάδα	N 21 % 63,6%	12 36,4%	33 100,0%
	Μεικτή	N 2 % 12,5%	14 87,5%	16 100,0%
Total	N 29 % 26,4%	81 73,6%	110 100,0%	

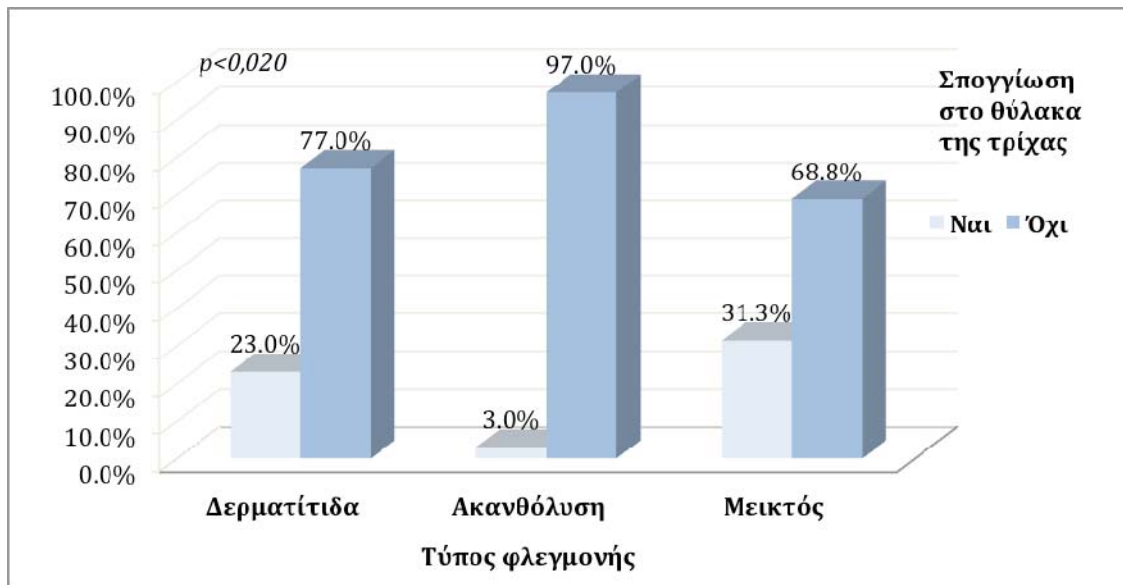
Σχήμα 4.



Πίνακας 5. Αυξημένη παρουσία σπογγίωσης στο θύλακα της τρίχας της ομάδας τύπου δερματίτιδας σε σχέση με τις άλλες δύο.

p=0.02			Σπογγίωση στο θύλακα της τρίχας		Total
			Όχι	Ναι	
Τύπος φλεγμονής	Πρώτη ομάδα	N	47	14	61
		%	77,0%	23,0%	100,0%
	Δεύτερη ομάδα	N	32	1	33
		%	97,0%	3,0%	100,0%
	Μεικτή	N	11	5	16
		%	68,8%	31,3%	100,0%
Total	N	90	20	110	
	%	81,8%	18,2%	100,0%	

Σχήμα 5.



- 5) Η δεύτερη ομάδα εμφανίζει συχνότερα περιαγγειακή φλεγμονή σε σχέση με την πρώτη ομάδα ή τη μεικτή που εμφανίζουν και διάχυτη ($p=0.061$, οριακή σημαντικότητα) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Διάταξη της φλεγμονής στις τρεις ομάδες.

P=0.061			Διάταξη φλεγμονής			Total
			Περιαγγειακά	Διάχυτα	Και τα δύο μαζί	
Τύπος φλεγμονής	Πρώτη ομάδα	N	35	7	19	61
		%	57,4%	11,5%	31,1%	100,0%
	Δεύτερη ομάδα	N	27	2	4	33
		%	81,8%	6,1%	12,1%	100,0%
	Μεικτή	N	8	4	4	16
		%	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%
Total	N	70	13	27	110	
	%	63,6%	11,8%	24,5%	100,0%	

- 6) Η πρώτη ομάδα και η μεικτή εμφανίζουν συχνότερα ακάνθωση από τη δεύτερη ομάδα ($p=0.069$, οριακή σημαντικότητα) (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Η παρουσία της ακάνθωσης στις τρεις ομάδες.

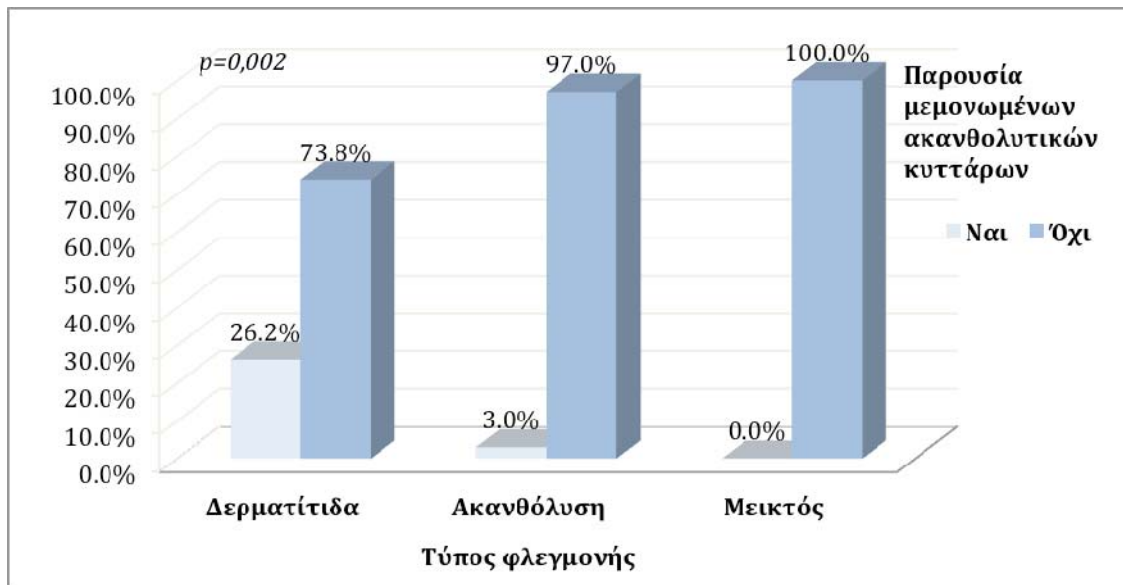
P=0.069			Ακάνθωση		Total
			Όχι	Ήπια/Έντονη	
Τύπος φλεγμονής	Πρώτη ομάδα	N	19	42	61
		%	31,1%	68,9%	100,0%
	Δεύτερη ομάδα	N	18	15	33
		%	54,5%	45,5%	100,0%
	Μεικτή	N	5	11	16
		%	31,3%	68,8%	100,0%
Total	N	42	68	110	
	%	38,2%	61,8%	100,0%	

7) Η ανεύρεση μεμονωμένων ακανθολυτικών κυττάρων σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πρώτη ομάδα ($p=0.002$)(Πίνακας 8)(Σχήμα8).

Πίνακας 8.

$p=0.002$			Παρουσία μεμονωμένων ακανθολυτικών κυττάρων		Total
			Όχι	Ναι	
Τύπος φλεγμονής	Πρώτη ομάδα	N	45	16	61
		%	73,8%	26,2%	100,0%
	Δεύτερη ομάδα	N	32	1	33
		%	97,0%	3,0%	100,0%
	Μεικτή	N	16	0	16
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Total	N	93	17	110	
	%	84,5%	15,5%	100,0%	

Σχήμα 8. Αυξημένη παρουσία μεμονωμένων ακανθολυτικών κυττάρων στην ομάδα τύπου δερματίτιδας.

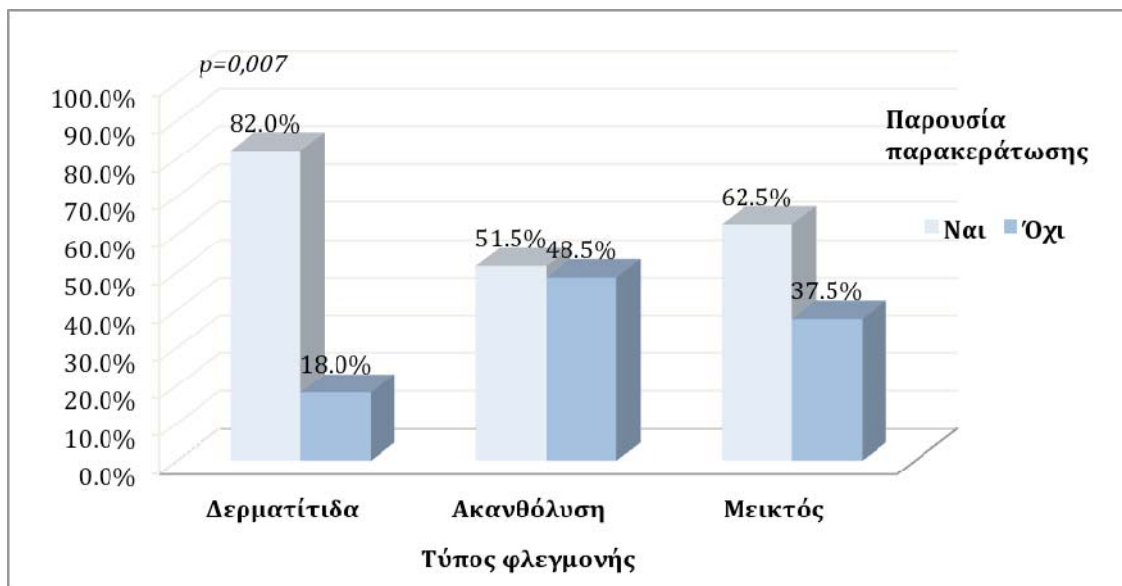


8) Η πρώτη ομάδα εμφανίζει συχνότερα παρακεράτωση σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα ή τη μεικτή ($p=0.007$)(Πίνακας 9)(Σχήμα 9)

Πίνακας 9. Αυξημένη παρουσία παρακεράτωσης στην ομάδα τύπου δερματίτιδας.

$p=0.007$			Παρουσία παρακεράτωσης		Total
			Όχι	Ναι	
Τύπος φλεγμονής	Πρώτη ομάδα	N	11	50	61
		%	18,0%	82,0%	100,0%
	Δεύτερη ομάδα	N	16	17	33
		%	48,5%	51,5%	100,0%
	Μεικτή	N	6	10	16
		%	37,5%	62,5%	100,0%
Total	N	33	77	110	
	%	30,0%	70,0%	100,0%	

Σχήμα 9.



9) Η πρώτη ομάδα έχει υψηλότερο αριθμό κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα ($p < 0.0001$) ενώ η δεύτερη με την τρίτη ομάδα διαφέρουν οριακά μεταξύ τους.

Η πρώτη ομάδα έχει υψηλότερο αριθμό βασεόφιλων στο χόριο σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα ($p = 0.008$)

(Πίνακας 10)(Σχήματα 10α, 10β)

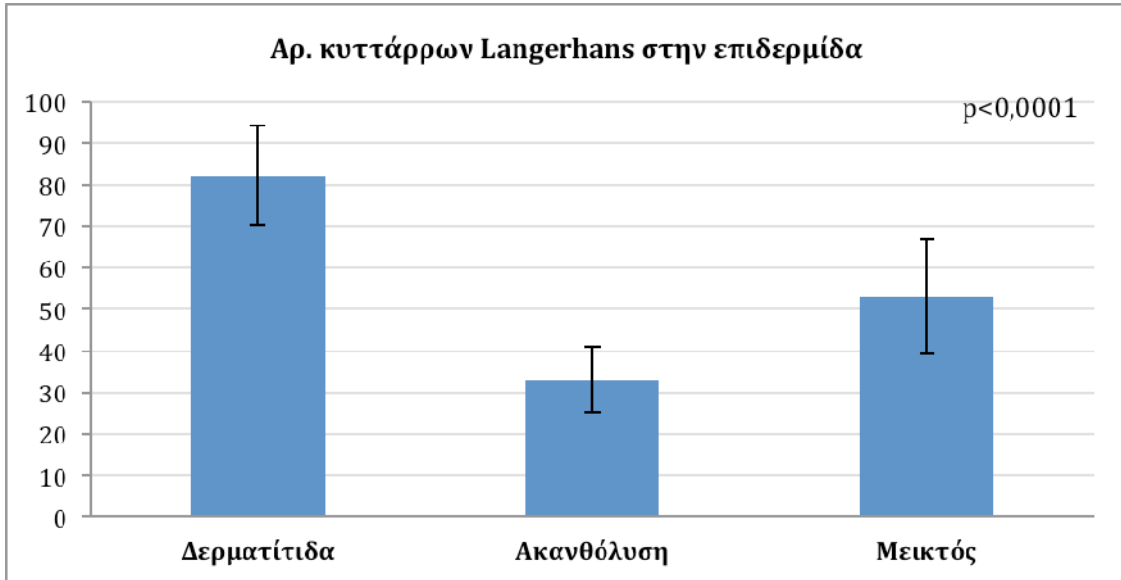
Πίνακας 10. Η ομάδα του τύπου της δερματίτιδας εμφανίζει μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα και βασεόφιλων στο χόριο.

		N	Mean	95% CI Mean		Minimum	Maximum	p
Αρ. κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα	Πρώτη ομάδα	49	82,0	69,9	96,1	11,0	212,0	<0.0001
	Δεύτερη ομάδα	25	33,0	25,1	43,2	11,0	172,0	
	Μεικτή	12	53,0	39,1	71,6	24,0	165,0	
Αρ.μαστοκυττάρων στο χόριο	Πρώτη ομάδα	59	103,5	95,2	112,4	37,0	175,0	0.179
	Δεύτερη ομάδα	31	84,7	69,0	103,9	30,0	216,0	
	Μεικτή	16	106,0	86,1	130,5	43,0	169,0	
Αρ, βασεόφιλων στο χόριο	Πρώτη ομάδα	39	5,4	3,3	8,7	0,0	120,0	0,008
	Δεύτερη ομάδα	19	1,2	0,3	2,7	0,0	16,0	
	Μεικτή	6	6,9	1,1	28,2	1,0	38,0	

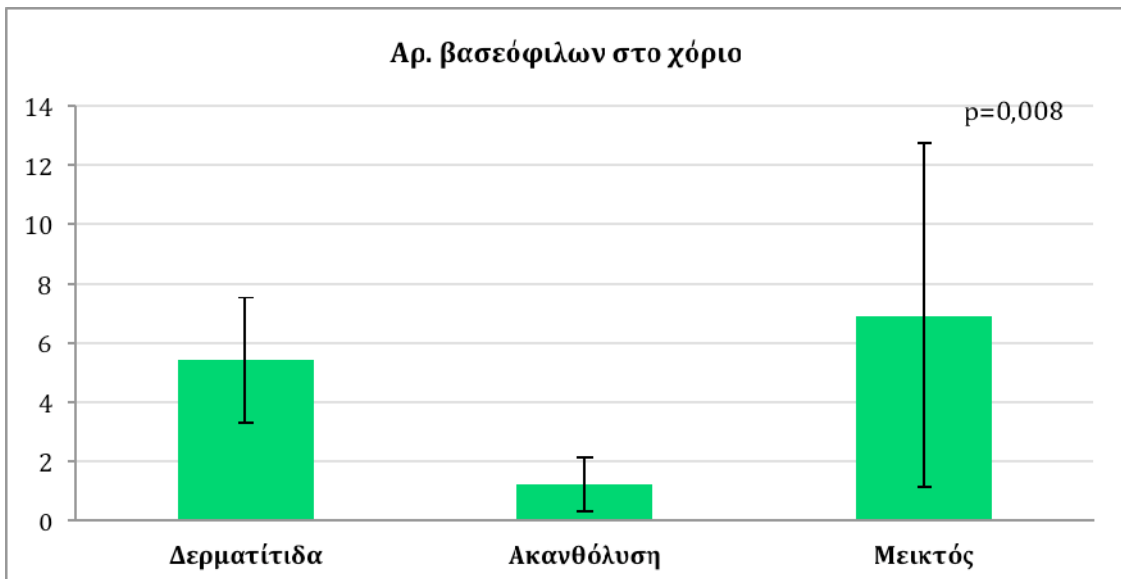
Multiple Comparisons
Bonferroni

Dependent Variable	(I) Τύπος φλεγμονής	(J) Τύπος φλεγμονής	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Αρ. κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα	Δερματίτιδα	Ακανθόλυση	,89256*	,13922	,000	,5524	1,2327
		Μεικτός	,43010	,18244	,062	-,0157	,8759
	Ακανθόλυση	Μεικτός	-,46247	,19893	,068	-,9485	,0236
Αρ, βασεόφιλων στο χόριο	Δερματίτιδα	Ακανθόλυση	1,06206*	,33877	,008	,2281	1,8960
		Μεικτός	-,20168	,53101	1,000	-,15089	1,1056
	Ακανθόλυση	Μεικτός	-1,26374	,56705	,089	-,26597	,1322

Σχήμα 10α. Παρουσία κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα.



Σχήμα 10β. Παρουσία βασεόφιλων στο χόριο.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος του Grover παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία τόσο στην κλινική εικόνα, όσο και στα υποκειμενικά συμπτώματα των ασθενών. Η ιστολογική έκφραση της νόσου ακολουθεί αυτή την ποικιλομορφία εμφανίζοντας εικόνα από αμιγώς ακανθολυτική έως εικόνα τύπου αλλεργικής εξ επαφής δερματίτιδας. Η διαφορετική έκφραση της νόσου στους διάφορους ασθενείς, μας οδήγησε εκτός από τη γενική ιστολογική μελέτη της νόσου, στη δημιουργία δύο βασικών υποκατηγοριών- αυτής του τύπου της **δερματίτιδας με ακανθόλυση** και αυτής του τύπου της κατ'εξοχήν **ακανθόλυσης με εικόνα Hailey-Hailey, Darier και πέμφιγας (κοινής και φυλλώδους)**.

Έτσι τα 110 περιστατικά που μελετήθηκαν, χωρίστηκαν σε τρεις βασικές ομάδες ανάλογα με την ιστολογική εικόνα: 1)αυτά με ιστολογική εικόνα δερματίτιδας με ακανθόλυση που αποτέλεσε την πρώτη ομάδα, 2)αυτά με εικόνα τύπου Hailey-Hailey πέμφιγας, τύπου Darier και τύπου πέμφιγας –κοινής και φυλλώδους, που αποτέλεσαν τη δεύτερη ομάδα και 3)τα μεικτά, στα οποία η ιστολογική εικόνα ήταν εξίσου μοιρασμένη μεταξύ της πρώτης ομάδας και της δεύτερης.

Η αναλογία ανδρών/γυναικών που είχαμε ήταν περίπου 1:1, γεγονός που συμφωνεί περισσότερο με τους Scheinfeld και Mones⁵⁴ όπου υποστήριζαν αναλογία κάτω από 2/1 σε αντίθεση με τους Davis και συνεργάτες⁵² όπου υποστήριζαν αναλογία ανδρών/γυναικών 7/1.

Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης της νόσου στη μελέτη μας ήταν τα 57, 2 έτη, γεγονός που συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρει εμφάνιση της νόσου κυρίως μετά την ηλικία των 40 ετών.^{4,75} Η μεγαλύτερη ηλικία ασθενούς με παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια που έχει αναφερθεί, είναι τα 97 έτη⁵⁸ και η μικρότερη τα 4 έτη.⁵⁶ Στη δική μας μελέτη, η μεγαλύτερη ηλικία ήταν τα 100 έτη και η μικρότερη τα 14 έτη.

Από τα 110 περιστατικά, συνυπάρχουσες παθήσεις είχαν τα 6, εκ των οποίων οι 3 (2,7%) είχαν κακοήθεια, οι δύο ατοπική δερματίτιδα και ένας ανοσοανεπάρκεια. Το ποσοστό αυτό συμφωνεί με ερευνητές που θέλουν την παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια να συνδέεται «χαλαρά» με την ύπαρξη κακοήθειας.⁷⁵ Άλλοι πάλι ερευνητές υποστηρίζουν ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης κακοήθειας σε ασθενείς με νόσο του Grover.⁵² Το γεγονός αυτό μπορεί πιθανά να εξηγηθεί από το ότι οι δικοί μας ασθενείς ήταν περιπατητικοί, ενώ ένα μεγάλο μέρος των μελετών έχουν γίνει σε κλινήριες ασθενείς.

Κλινικά η εικόνα ήταν κυρίως διακριτές κνησμώνιδες βλατίδες και πλάκες «διηθημένες» με εντόπιση κυρίως στον κορμό. Σε ένα μόνο περιστατικό η εκδήλωση της νόσου ήταν εστιακή με εντόπιση αποκλειστικά στη θηλή του μαστού. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με εστιακή εντόπιση στο πρόσωπο^{3,24} και τον αυχένα.⁶¹

Το σημείο λήψης της βιοψίας ήταν κυρίως από τον κορμό. Ένα μικρότερο ποσοστό (n=15) ήταν από τα άκρα και ένα περιστατικό ήταν από το πρόσωπο. Το γεγονός αυτό δικαιολογείται από την εντόπιση της νόσου κυρίως στον κορμό και λιγότερο στα άκρα.

Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ήταν αυτός του τύπου της δερματίτιδας με μικρού βαθμού ακανθόλυση (55,5% n=61), γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τη διεθνή βιβλιογραφία στην οποία η εικόνα τύπου δερματίτιδας εμφανίζεται πολύ συχνά σε συνδιασμό με άλλους τύπους, αλλά λίγες φορές ως μόνη εκδήλωση.⁶ Βάσει προηγούμενων μελετών, η τύπου Darier ή η τύπου πέμφιγας θεωρούνται πιο συχνές μορφές της νόσου.^{5,54,58} Από την δεύτερη ομάδα, η πιο συχνή εικόνα στη δική μας μελέτη ήταν αυτή της φυλλώδους πέμφιγας, πάλι σε αντίθεση με τα ως τώρα ευρήματα άλλων ερευνητών που θέλουν την κοινή πέμφιγα να εμφανίζεται πιο συχνά.⁵⁴ Το γεγονός αυτό μπορεί ίσως να εξηγηθεί από διαφορετικούς περιβαλλοντικούς ή γενετικούς παράγοντες μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών.

Σε μεγάλο αριθμό περιστατικών παρατηρήθηκε διαφόρου βαθμού υπερκεράτωση ενώ παρακεράτωση στο 70% των περιπτώσεων (n=77). Σε αντίθεση με τους Melwani και συνεργάτες¹⁶⁵ δεν διαπιστώσαμε επιμήκυνση των επιδερμικών καταδύσεων ως πρώιμο και σταθερό εύρημα σε όλα τα περιστατικά μας.

Πάνω από τα μισά περιστατικά που εξετάσαμε εμφανίζαν κάποιου βαθμού ακάνθωση (61,8% n=68), ενώ σε 8,2% (n=9) αυτή ήταν έντονη, γεγονός που συμφωνεί με τα ευρήματα και άλλων ερευνητών.⁷

Σε 3 περιστατικά ανευρέθηκε στις ιστολογικές τομές Demodex (2,72%). Η προσβολή από Demodex folliculorum έχει σχετισθεί με ένα εξάνθημα που μιμείται τόσο την ροδόχρου ακμή, όσο και την παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια. Οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι το άκαρι παράγει μια ενζυμική ουσία που καταστρέφει τα τοιχώματα του θυλάκου και προκαλεί ακανθολυτικές αλλοιώσεις στην επιδερμίδα.¹¹⁰ Παρά ταύτα, οι Grover και Rosenbaum⁶³ με τους οποίους τα συμπεράσματά μας συμφωνούν, βρίσκουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ροδόχρου ακμής και της νόσου του Grover. Έτσι για την ώρα, ο ρόλος του Demodex στην εκδήλωση της νόσου είναι απλά υποθετικός. Σε 2 περιστατικά της μελέτης μας ανευρέθη pityrosporum (1,81%), ενώ σε ένα περιστατικό ανευρέθησαν κόκκοι.

Αρκετά συχνά συνυπήρχαν ουδετερόφιλα στις εξετασθείσες τομές (81.8% n=90) αν και πολλές φορές ήταν απαραίτητη η εξέταση πολλαπλών τομών για την ανεύρεσή τους. Ύπαρξη ουδετεροφίλων στην επιδερμίδα υπήρχε στο 60,6% (n=66), ενώ σε 15,45% (n=17) αυτά σχημάτιζαν αποστημάτια στην επιδερμίδα όπως έχει αναφερθεί, χωρίς συνυπάρχοντα στοιχεία μικροβιακής επιλοίμωξης.⁵⁸

Τα δυσκερατωσικά κύτταρα ήταν παρόντα στο 32,7% (n=36) των περιπτώσεων με εντονότερη έκφρασή τους στην τύπου Darier, χωρίς όμως να εμφανίζουν μεγάλες αποκλίσεις στον αριθμό τους μεταξύ των τριών ομάδων (39,3% n=24 στην πρώτη ομάδα, 21,2% n=7 στην δεύτερη ομάδα και 31,3% n=5 στη μεικτή ομάδα). Αυτό έρχεται σε

αντίθεση με τη διεθνή βιβλιογραφία που θέλει τη δυσκεράτωση να εμφανίζεται κυρίως στη δεύτερη ομάδα.⁷ Βέβαια σε καμία άλλη μελέτη το ποσοστό της ομάδας του τύπου της δερματίτιδας με ακανθόλυση δεν ήταν τόσο αυξημένο.

Δυσπλαστικά κύτταρα στη βασική στιβάδα ανευρέθησαν σε μικρό μόνο ποσοστό (5,5% v=6) σε σχέση με το 17,5% που αναφέρεται στη μελέτη των Fernandes-Figueras και συνεργατών.⁵⁸

Η σπογγίωση ήταν ένα πολύ συχνό εύρημα (73,6% v=81) και ήταν κυρίως μετρίου βαθμού (72,7%). Το μεγαλύτερο ποσοστό και ένταση παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα (90,2% v=55) και τη μεικτή (87,5% v=14) αλλά από ελάχιστη έως μικρό βαθμό παρατηρήθηκε και σε ικανό αριθμό περιστατικών της δεύτερης ομάδας (36,4% v=12). Η παρατήρηση αυτή έχει αναφερθεί από τον Parsons⁶⁴ αν και όχι σε τόσο μεγάλο ποσοστό. Επιπλέον παρατηρήσαμε σπογγίωση στο θύλακα της τρίχας στο 18,2% (v=20) των περιπτώσεων ενώ το 95% (v=19) από αυτές ήταν στις ομάδες του τύπου της δερματίτιδας και τη μεικτή.

Έχει περιγραφεί η πιθανή παρουσία οιδήματος στο θηλώδες χόριο συνοδευόμενη από περιαγγειακή λεμφοϊστοκυτταρική διήθηση⁶⁴ με εντόπιση στο άνω χόριο.⁵ Στη δική μας μελέτη ανευρέθηκε οίδημα στο θηλώδες χόριο στο 28,2% (v=31) των περιπτώσεων. Σε 3,6% (v=4) το οίδημα ήταν έντονο, ενώ σε μια περίπτωση έφτασε μέχρι το σχηματισμό υποεπιδερμικής πομφόλυγας. Το μεγαλύτερο ποσοστό οιδήματος, αλλά και το πιο έντονο, παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα (32,8% v=20), ακολουθούμενη από τη μεικτή ομάδα (31,3% v=5) και τέλος από τη δεύτερη ομάδα (18,2% v=6).

Ο βαθμός της λεμφοϊστοκυτταρικής διήθησης ήταν μέτριος σε 59 ασθενείς (53,6%), ενώ σε 14 ο βαθμός της διήθησης ήταν έντονος (12,7% v=14). Στους υπόλοιπους 37 ασθενείς ο βαθμός της λεμφοκυτταρικής διήθησης ήταν ήπιος (33,6%). Η έντονη φλεγμονή παρατηρήθηκε κυρίως στα περιστατικά της πρώτης ομάδας, με παρουσία σε 12 ασθενείς (19,7%), ενώ μόνο 1 περιστατικό από τη δεύτερη ομάδα (3%) και ένα από τη μεικτή ομάδα (6,3%) εμφάνισαν έντονη φλεγμονή. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία στο ότι η φλεγμονώδης διήθηση εντοπίζεται κυρίως στο άνω χόριο και είναι περιαγγειακή και λιγότερο διάχυτη. Δεν φάνηκε να υπάρχει σχέση μεταξύ της κατανομής της φλεγμονής και του βάθους προσβολής του χορίου. Η δεύτερη ομάδα εμφάνισε συχνότερα περιαγγειακή φλεγμονή (81,8% v=27) σε σχέση με την πρώτη (57,4% v=35 και την τρίτη (50% v=8) ομάδα. Παρατηρήσαμε ότι στην πρώτη και την τρίτη ομάδα ήταν πιο συχνά τα περιστατικά με μέτρια και έντονη φλεγμονή (70,5% v=43 για την πρώτη ομάδα και 100% v=16 για την τρίτη ομάδα) και στις περιπτώσεις αυτές η προσβολή ήταν εντονότερη με πιο διάχυτη φλεγμονή και κατάληψη του μέσου και κάτω χορίου, κάτι που δεν έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

Σχεδόν σε όλα τα περιστατικά παρατηρήθηκε κάποιου βαθμού διήθηση από ηωσινόφιλα στο χόριο (93,7% v=103) ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό που έχει αναφερθεί μέχρι τώρα.⁵⁸ Συμφωνούμε με τους Fernandez-Figueras και συνεργάτες ότι τις

περισσότερες φορές η διήθηση είναι ήπια.⁵⁸ Στη μελέτη μας, πάνω από τις μισές φορές (56,4% v=62) η διήθηση ήταν ήπια, ενώ σε 6 περιστατικά τα ηωσινόφιλα ήταν τόσο ελάχιστα που ήταν απαραίτητη η εξέταση πολλαπλών τομών για την ανεύρεσή τους. Στο 28,2% (v=31) των περιστατικών η διήθηση από ηωσινόφιλα ήταν μέτρια, ενώ σε ένα 9,1% (v=10) η διήθηση ήταν έντονη. Σε 7 περιστατικά δεν ανευρέθησαν καθόλου ηωσινόφιλα (6,4%).

Μεταξύ των τριών ομάδων, αυτή που παρουσίασε τα περισσότερα περιστατικά με έντονη διήθηση από ηωσινόφιλα ήταν η μεικτή (50% v=8), ακολουθούμενη από την πρώτη ομάδα (42,6% v=26) και τη δεύτερη ομάδα (21,2% v=7).

Κάτι που δεν έχει μέχρι σήμερα αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία είναι η ύπαρξη ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα και τα νεύρα στη νόσο του Grover. Παρατηρήσαμε ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα στο 58,2% (v=64) των περιπτώσεων, ενώ ηωσινόφιλα στα νεύρα ανευρέθησαν στο 74,5% (v=82). Από τις τρεις ομάδες αυτές που εμφάνισαν το μεγαλύτερο ποσοστό διήθησης της επιδερμίδας από ηωσινόφιλα ήταν η μεικτή και η πρώτη ομάδα με ποσοστό 68,8% (v=11) και 65,6% (v=40) αντίστοιχα. Η δεύτερη ομάδα παρουσίασε διήθηση από ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα στο 39,4% (v=13). Όσον αφορά την παρουσία ηωσινοφίλων στα νεύρα, το μεγαλύτερο ποσοστό παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα (80,3% v=49), με τη μεικτή και τη δεύτερη ομάδα να ακολουθούν με ποσοστό 68,8% (v=11) και 66,7% (v=22).

Πλασματοκύτταρα ήταν παρόντα σε 34,5% (v=38) των περιπτώσεων χωρίς να συνδέονται ως επι το πλείστον με την παρουσία εφελκίδας όπως έχει αναφερθεί.⁵ Μόνο στο 20,5% (v=23) των περιπτώσεων ήταν σε συνδιασμό με την ύπαρξη εφελκίδας. Σε λίγες περιπτώσεις (4,5% v=5), τα πλασματοκύτταρα ήταν άφθονα στις ιστολογικές τομές. Η συχνότητα εμφάνισής τους ήταν πολύ μεγαλύτερη στη δεύτερη ομάδα (57,6% v=19) σε σχέση με τη μεικτή ομάδα (43,8% v=7) και την πρώτη ομάδα (19,7% v=12).

Κοκκία μελανίνης στο χόριο παρατηρήθηκαν σε 15,4% (v=17) των περιστατικών. Τις περισσότερες φορές η παρουσία τους ήταν ήπια, ενώ σε ένα μικρό ποσοστό (1,8% v=2) αυτή ήταν έντονη.

Η ύπαρξη κάποιου βαθμού ανοβλαστικής αντίδρασης παρατηρήθηκε σχεδόν στα μισά περιστατικά (45,5% v=50). Η ύπαρξη ανοβλαστικής αντίδρασης σε τόσο μεγάλο ποσοστό αναφέρεται για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία και θα μπορούσε να αιτιολογηθεί από τη χρονιότητα της νόσου σε πολλές περιπτώσεις. Σε ένα μικρό αριθμό περιστατικών (5,5% v=6) η ανοβλαστική αντίδραση ήταν έντονη. Ανάμεσα στις τρεις ομάδες, αυτή που εμφάνισε τα περισσότερα περιστατικά με ανοβλαστική αντίδραση ήταν η πρώτη ομάδα με ποσοστό 50,8% (v=31) ακολουθούμενη από τη δεύτερη ομάδα με 39,4% (v=13) και τη μεικτή ομάδα με 37,5% (v=6).

Ελάστωση στο χόριο ήταν παρούσα σε 16,4% (v=18) των περιστατικών με τις χωρίς να υπάρχει ουσιαστική ποσοστιαία διαφορά μεταξύ ήπιας και έντονης ελάστωσης. Αυτό είναι αναμενόμενο μια που η εκδήλωση της νόσου και η λήψη βιοψίας είναι κυρίως από τον κορμό.

Τα μαστοκύτταρα ήταν παρόντα σε άλλοτε άλλο βαθμό σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις (εκτός από δύο που ήταν απόντα), ενώ σε 4 ήταν έντονα αυξημένα (3,8%) και στην αιματοξυλίνη-ηωσίνη και σε 2 ήταν πάνω σε νεύρα.

Σε 7 περιπτώσεις η ακανθόλυση ήταν πολύ εστιακή (6,4%) και σε κάποια περιστατικά υπήρχαν μεμονωμένα ακανθολυτικά κύτταρα (15,5% v=17) τα οποία ανήκαν κυρίως στην πρώτη ομάδα (v=16).

Παρουσία διπύρηνων κυττάρων υπήρχε σε 3,6% (v=4) κάτι που δεν έχει αναφερθεί στην ιστολογική εικόνα της νόσου, ενώ διάταση αγγείων στο 8,2% (v=9) και λειχνοειδής αντίδραση στο 0,9% (v=1).

Εκτός από τα γενικά ιστολογικά χαρακτηριστικά, παρατηρήσαμε κάποιες ιδιαίτερες εικόνες: ένα περιστατικό εμφάνισε ινιδοειδή νέκρωση στο χόριο, ενώ σε ένα άλλο η ινιδοειδής νέκρωση ήταν στο τοίχωμα των αγγείων. Τέλος, ενδιαφέρουσα ήταν η εικόνα «τύπου επιδερμολυτικής υπερκεράτωσης» σε δύο περιστατικά και η εικόνα των ηωσινοφίλων στο χόριο ανάμεσα στις κολλαγόνες ίνες, «τύπου ηωσινοφιλικής κυτταρίτιδας» σε τρία ακόμα.

Όπως αναφέρεται και στην ανασκόπηση της ιστοπαθολογίας της νόσου, το 2010 οι Fernandez-Figueras και συνεργάτες,⁵⁸ σε μελέτη 120 περιστατικών, πρότειναν την επέκταση και συμπλήρωση των ιστολογικών μορφών της νόσου του Grover με 5 νέους τύπους:

- 1) **Τύπου ποροκεράτωσης**, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία παρακερατωσικών στηλών πάνω από περιοχές επιδερμίδας χωρίς κοκκώδη στιβάδα, με περιστασιακά δυσκερατωσικά κύτταρα και αρχόμενου σχηματισμού κενотоπίων στη βασική στιβάδα.
- 2) **Τύπου φακής**, που εμφανίζει χαρακτηριστική επιμήκυνση των επιδερμικών καταδύσεων με κάποιου βαθμού υπέργχρωση της βασικής στιβάδας και ομοιάζει με ηλιακή φακή της νόσου Dowling-Degos. Μερικές φορές υπάρχει πολύ ήπια ακανθόλυση στην ίδια περιοχή ή θηλωμάτωση και υπερκεράτωση με επιπέδωση της επιφάνειας της επιδερμίδας, που μιμείται επιδερμικό σπίλο. Ο φακοειδής τύπος συνδέεται με ακτινική ελάστωση.
- 3) **Φυσαλιδώδης τύπος**, ο οποίος αντιστοιχεί σε ενδοεπιδερμικές φυσαλίδες με ελάχιστη σπογγίωση ή ακανθόλυση στην περιφέρειά τους.
- 4) **Λειχνοειδής τύπος**, ο οποίος χαρακτηρίζεται από κενотоπιώδεις βλάβες και ήπια λεμφοκυτταρική διήθηση στη βασική μεμβράνη-ζώνη, με περιστασιακή δυσκεράτωση και ελάχιστη ακανθόλυση. Κατά τους συγγραφείς αυτός ο τύπος μπορεί να παρατηρείται σε πολύ ήπια έκφραση της νόσου.
- 5) **Τύπος διαταραγμένης ωρίμανσης** που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη ωρίμανση των κερατινοκυττάρων με πυρηνική πολυμορφία και ελαφρά υπεργχρωμασία.

Στη δική μας μελέτη έχουμε να παρατηρήσουμε τα εξής: 1) Σε μεγάλο αριθμό από τα παρασκευάσματα υπήρχε διαφόρου βαθμού παρακεράτωση, δεν βρέθηκε όμως κανένα

περιστατικό που να εμφανίζει τις χαρακτηριστικές παρακερατωσικές στήλες που περιγράφονται. 2) Ελάστωση παρατηρήσαμε στο 16,4% των περιπτώσεων, χωρίς όμως να συνδέεται με επιμήκυνση των επιδερμικών καταδύσεων και υπέργχρωση της βασικής στιβάδας. 3) Ο φυσαλιδώδης τύπος θεωρούμε ότι βάσει ευρημάτων δεν πρέπει να θεωρηθεί ξεχωριστός τύπος μια που εντάσσεται στην πρώτη ομάδα, αυτή του τύπου της δερματίτιδας με ακανθόλυση. Στη δική μας μελέτη ανευρέθηκε σε ποσοστό 15,5% των περιστατικών σε σύγκριση με το 10,8% που αναφέρουν οι συγγραφείς. Σε αντιδιαστολή με τους ως άνω συγγραφείς παρατηρήσαμε περισσότερο μονήρη κύτταρα στην επιδερμίδα, παρά φυσαλίδες με ομάδες 2-3 κυττάρων. Η παρουσία μεμονωμένων ακανθολυτικών κυττάρων στην επιδερμίδα, χωρίς συνοδό σπογγίωση στις αντίστοιχες θέσεις, είναι ένα εύρημα που δεν έχει έως τώρα αναφερθεί. Αυτή η ιστολογική εικόνα παρατηρήθηκε κυρίως στις περιπτώσεις της πρώτης ομάδας ($p < 0.0001$). Λειχηνοειδή εικόνα παρατηρήσαμε σε ένα μόνο περιστατικό από τα 110 (0.9%), ενώ τύπο διαταραγμένης ωρίμανσης σε 5.5% ($n=6$).

Ένα άλλο εύρημα που αναφέρεται επίσης για πρώτη φορά είναι η σχέση της παρουσίας πλασματοκυττάρων στο χόριο ανάλογα με τις τρεις διαφορετικές ομάδες. Παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό παρουσίας πλασματοκυττάρων στη δεύτερη ομάδα σε σχέση με την πρώτη ομάδα (χ^2 test $p < 0.001$). Αυτό υποδηλώνει πιθανά τη συμμετοχή και της χυμικής ανοσίας στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου.

Είναι γνωστή η ύπαρξη ηωσινοφίλων στο χόριο στη νόσο του Grover σε άλλοτε άλλο βαθμό. Ο Ackerman υποστηρίζει ότι ανάλογα με το βαθμό διήθησης από ηωσινόφιλα είναι και η ένταση του κνησμού. Διαπιστώσαμε διήθηση στο χόριο από ηωσινόφιλα στο 93,7% των περιπτώσεων ($n=103$). Στις περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις η διήθηση ήταν ήπια (56,4% $n=62$) ενώ στο 9,1% των περιπτώσεων ($n=10$) αυτή ήταν έντονη. Ο αριθμός των ηωσινοφίλων στο χόριο καθώς και αυτός στην επιδερμίδα αυξάνεται με την αύξηση της έντασης της φλεγμονής. Δεν έχει όμως αναφερθεί μέχρι σήμερα το μεγάλο ποσοστό της εισόδου των ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα, καθώς και το ποσοστό των ηωσινοφίλων σε επαφή με νεύρα. Παρατηρήσαμε είσοδο των ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα στο 58,2% των περιπτώσεων ($n=64$), γεγονός που σχετιζόταν άμεσα με τον αριθμό των ηωσινοφίλων στο χόριο ($p < 0,0001$). Πιο ειδική όμως ήταν η παρουσία των ηωσινοφίλων στα νεύρα με ποσοστό 74,5% ($n=82$) ($p < 0,0001$). Θεωρούμε ότι η ένταση του κνησμού δεν εξαρτάται άμεσα από το βαθμό διήθησης στο χόριο από ηωσινόφιλα, αλλά από την παρουσία ηωσινοφίλων στα νεύρα η οποία σχετίζεται σε ένα βαθμό με το βαθμό διήθησης. Σε μελέτες σε πειραματόζωα, βρέθηκε ότι τα ηωσινόφιλα αύξησαν σημαντικά τη «διακλάδωση» (branching) των αισθητικών νευρώνων.³⁶⁰ Οι νευρικές ίνες της επιδερμίδας και του χορίου θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή του κνησμού. Αλληλεπιδρούν με κερατινοκύτταρα, φλεγμονώδη κύτταρα όπως T λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα, τα οποία απελευθερώνουν διάφορους μεσολαβητές που

προκαλούν κνησμό (π.χ. NGF, IL-31) και οδηγούν σε ενεργοποίηση, ευαισθητοποίηση και διακλάδωση των νευρών του δέρματος.³⁶¹ Οι τύπου C νευρώνες, οι οποίοι ανευρίσκονται στο χόριο και στην επιδερμίδα είναι ειδικοί για τον κνησμό και έχουν περισσότερες διακλαδώσεις στις τελικές τους απολήξεις, γεγονός που τους επιτρέπει τη νευρώση μεγάλων περιοχών ιστού.³⁶² Σε χρόνιες φλεγμονώδεις δερματοπάθειες όπως η ατοπική δερματίτιδα και η κνίδωση, τα ηωσινόφιλα κοντά στις περιφερικές νευρικές ίνες παίζουν σημαντικό ρόλο³⁶³ με την παραγωγή πρωτεϊνών όπως οι ECP (eosinophilic cationic protein), EDN (eosinophil derived neurotoxin) και MBP, οι οποίες δρουν νευροτοξικά. Επίσης πολλές φορές τα ηωσινόφιλα ανευρίσκονται πολύ κοντά στα νεύρα και παρατηρείται αύξηση του αριθμού των νευρώνων σε περιοχές με πολλά ηωσινόφιλα.³⁶⁴ Το δέρμα ασθενών από βλάβη χαρακτηρίζεται από άθροιση ECP που σχετίζεται με την ένταση του κνησμού. Έτσι θεωρείται ότι τα ηωσινόφιλα μέσω της απελευθέρωσης νευροτροφινών, νευροπεπτιδίων και κυτταροτοξικών πρωτεϊνών, συνεισφέρουν σημαντικά στην παρουσία κνησμού σε δέρμα που φλεγμαίνει,³⁶¹ ενώ είναι πιθανό να μην διεγείρουν μόνο την αύξηση των νευρικών ινών, αλλά να προκαλούν και αλλαγή στο φαινότυπό τους.³⁶⁰ Πιστεύουμε ότι με αυτό τον τρόπο γίνεται και η δράση τους στη νόσο του Grover και γι' αυτό κάποιες φορές ακόμα και σε περιπτώσεις που κλινικά τα ευρήματα είναι πολύ ήπια, το σύμπτωμα του κνησμού στον ασθενή είναι πολύ έντονο. Παρατηρήσαμε ότι η ύπαρξη ηωσινοφίλων στα νεύρα είναι πολύ πιο ειδικός δείκτης για τη διάγνωση από την ύπαρξη ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα ($p=0,006$), επίσης εύρημα που αναφέρεται για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία.

Τα ηωσινόφιλα εκφράζουν στην επιφάνειά τους τον υποδοχέα CCR3 ο οποίος συνδέεται με τις eotaxin 1 και 3. Με την εγκατάσταση των ηωσινοφίλων στους ιστούς, η eotaxin συνεχίζει τη δράση της μέσω: 1) αύξησης της παραγωγής από τα ηωσινόφιλα αντιδραστικών μορίων οξυγόνου που ενέχονται στην καταστροφή των ιστών,³⁵⁰ 2) επαγωγής της απελευθέρωσης λευκοτριενίων και ισταμίνης από τα βασεόφιλα,³⁴² και 3) της υποστήριξης της μετανάστευσης των μαστοκυττάρων και επαγωγής της *in situ* διαφοροποίησης των πρόδρομων μορφών τους.³⁵¹ Τα ανωτέρω είναι σημαντικά επειδή σε έρευνες σε πειραματόζωα έχει αποδειχθεί ότι η συγκέντρωση των ηωσινοφίλων εξαρτάται από την παρουσία των μαστοκυττάρων στους ιστούς, με μηχανισμό που δεν έχει ακόμα προσδιορισθεί.³⁵² Στη μελέτη μας βρήκαμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ηωσινοφίλων και των μαστοκυττάρων του χορίου($p=0.035$).

Εκτός όμως από την παρουσία ηωσινοφίλων στα νεύρα, σε δύο περιστατικά παρατηρήθηκαν και μαστοκύτταρα πάνω στα νεύρα, γεγονός που υποδηλώνει μια πιθανή συμμετοχή τους στην αίσθηση του κνησμού μια που έχει βρεθεί ότι και αυτά αλληλεπιδρούν με τα νεύρα. Οι μεσολαβητές των μαστοκυττάρων μπορεί να ευαισθητοποιήσουν τους αισθητικούς νευρώνες, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν περαιτέρω τα μαστοκύτταρα με την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών ή νευροπεπτιδίων (π.χ. νευροτενσίνη, σωματοστατίνη, ουσία P, κ.α.)³⁰⁶ Ο ρόλος αυτής της αμφίδρομης επικοινωνίας φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικός. Η επικοινωνία των μαστοκυττάρων

με τα νεύρα επιτρέπει στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα να συμμετέχει στη ρύθμιση των μηχανισμών άμυνας, της φλεγμονής και της απάντησης στη λοίμωξη.³⁰⁷

Τα μαστοκύτταρα είναι εγκατεστημένα σε διάφορους ιστούς και όργανα αν και η μεγαλύτερη πυκνότητά τους βρίσκεται σε θέσεις μεταξύ εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος (συνδετικό ιστό και βλεννογόνους), όπου μπορούν να αντιδράσουν σε εξωτερικά ερεθίσματα. Μία τέτοια θέση είναι και το χόριο του δέρματος.

Μεγαλύτερη διήθηση του χορίου από μαστοκύτταρα παρατηρήθηκε κυρίως στην πρώτη (103,5) και την τρίτη (106) ομάδα σε σχέση με τη δεύτερη (84,7). Η ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων γίνεται μέσω του υποδοχέα FcεRI που εκφράζεται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, των βασεόφιλων και των Langerhans κυττάρων. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε περίπτωση χρόνιας φλεγμονής τα μαστοκύτταρα δεν διεγείρονται πλέον σε περαιτέρω ενεργοποίηση. Αυτό είναι σημαντικό για την εκτίμηση της απελευθέρωσης μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα σε χρόνιες φλεγμονές.³⁰⁸

Η ύπαρξη κάποιου βαθμού **ινοβλαστικής αντίδρασης** στο χόριο σχεδόν στα μισά περιστατικά (45,5%, $n=50$) είναι μία ακόμα παρατήρηση που αναφέρεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία. Η ινοβλαστική αντίδραση αυτή μπορεί να εξηγηθεί από την αύξηση των μαστοκυττάρων που διαπιστώσαμε στη νόσο του Grover, μια που τα μαστοκύτταρα του χορίου περιέχουν τρυπτάση και ηπαρίνη. Η τρυπτάση αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και τη σύνθεση του mRNA για προ-κολλαγόνο στις καλλιέργειες.²⁸⁸ Η ηπαρίνη ενισχύει τη δράση αγγειογόνων παραγόντων όπως ο bFGF (αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών).

Ένα ακόμα εύρημα που αναφέρεται για πρώτη φορά είναι η **αύξηση του αριθμού των Langerhans κυττάρων στη νόσο του Grover**. Η παρουσία των Langerhans κυττάρων φάνηκε να σχετίζεται με στατιστική σημαντικότητα με την ένταση της φλεγμονής. Έτσι όσο πιο έντονη ήταν η φλεγμονή, τόσο πιο έντονη και η παρουσία των Langerhans κυττάρων στο χόριο ($p<0.0001$). Με βάση αυτό το εύρημα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διήθηση της επιδερμίδας από Langerhans κύτταρα στην πρώτη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 82) σε σχέση με την δεύτερη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 33) και την τρίτη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 53). Στο χόριο εμφανίσθηκε επίσης διαφορά μεταξύ των ομάδων με την πρώτη ομάδα να εμφανίζει μέτρια και έντονη διήθηση στο 68,2% ($n=30$) σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (42,3%, $n=11$) και την τρίτη ομάδα (58,4%, $n=7$), που εμφάνισαν διήθηση σε μικρότερο ποσοστό. Αυτό αιτιολογείται από το γεγονός ότι η πρώτη ομάδα χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη φλεγμονώδη διήθηση ($p<0.0001$).

Οι δύο κύριες υποκατηγορίες των Langerhans κυττάρων στο δέρμα είναι: τα μυελοειδή δένδριτικά κύτταρα (myeloid dendritic cells) και τα πλασματοκυτοειδή δένδριτικά κύτταρα (plasmacytoid dendritic cells).²⁵² Στα μυελοειδή δένδριτικά κύτταρα ανήκουν κυρίως τα CD1a+ Langerhans κύτταρα της επιδερμίδας, τα CD1a+ Langerhans κύτταρα του χορίου (Langerin-) και τα CD 14+ δένδριτικά κύτταρα (Langerin-) που ανευρίσκονται στο χόριο.²⁵² Υποστηρίζεται ότι τα CD 14+ δένδριτικά κύτταρα του χορίου είναι υπεύθυνα για το χυμικό σκέλος, ενώ τα Langerhans κύτταρα είναι υπεύθυνα

για το κυτταρικό σκέλος της επίκτητης ανοσίας.²⁵² Οι Klechevsky και συνεργάτες²⁵³ αναφέρουν στη μελέτη τους ότι τα CD14+ δένδριτικά κύτταρα ενεργοποιούν τη μετατροπή των CD4+ T λεμφοκυττάρων σε κύτταρα που προκαλούν τη μετατροπή των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο πιθανά εξηγείται και η **αυξημένη παρουσία πλασματοκυττάρων** που ανευρίσκουμε στη δεύτερη ομάδα.

Μία ακόμα παρατήρηση που αναφέρεται για πρώτη φορά είναι η **παρουσία βασεόφιλων** στη νόσο του Grover. Στο εξετασθέν υλικό ανευρέθηκε διήθηση από μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων στην πρώτη (μέσος όρος κυττάρων 5,4) και την τρίτη (μέσος όρος κυττάρων 6,9) ομάδα σε σχέση με τη δεύτερη (μέσος όρος κυττάρων 1,2). Κυρίως στα περιστατικά της πρώτης ομάδας παρατηρήθηκε επίσης διήθηση της επιδερμίδας από βασεόφιλα.

Επειδή τα βασεόφιλα όπως και τα ηωσινόφιλα εκφράζουν στην επιφάνειά τους τον ίδιο υποδοχέα (CCR3), οι φλεγμονώδεις παθήσεις όπου εμφανίζουν Th2 ανοσολογική απάντηση, θα πρέπει να ελκύουν ταυτόχρονα βασεόφιλα και ηωσινόφιλα στις δερματικές βλάβες.³⁸³ Το γεγονός αυτό υποστηρίζει τη συσχέτιση της παρουσίας ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα με τη διήθηση του χορίου από βασεόφιλα ($p=0.008$) που παρατηρήσαμε και που αναφέρεται επίσης για πρώτη φορά. Ο CCR3 συνδέεται με τις eotaxin 1 και 3 που παράγονται από τους ινοβλάστες σε απάντηση κυτοκινών τύπου Th2,³⁸² όπως η IL-4. Μελέτες κατέδειξαν ότι τα βασεόφιλα είναι πολύ σημαντικά στην παραγωγή IL-4,³⁷⁷ ίσως πιο σημαντικά και από τα T κύτταρα. Η IL-4 θεωρείται μια από τις βασικές κυτοκίνες στην ανάπτυξη αλλεργίας και στην παραγωγή IgE αντισωμάτων από το ανοσοποιητικό σύστημα. Το γεγονός της μεγάλης παραγωγής IL-4 και IL-13³⁷⁸ από τα βασεόφιλα, καθώς και της άμεσης έκκρισής τους μετά από ερέθισμα, οδήγησε στην ιδέα ότι τα βασεόφιλα μπορεί να έχουν και άλλες λειτουργίες εκτός από τις αντιδράσεις με συμμετοχή της IgE ανοσοσφαιρίνης, όπως π.χ. στην πρωτοπαθή λοίμωξη με την επαγωγή της διαφοροποίησης των T κυττάρων σε Th2 κύτταρα, στη ρύθμιση της συμπεριφοράς των T κυττάρων, καθώς και στην ένταση της δευτερογενούς ανοσολογικής απάντησης.³⁷² Νεότερες μελέτες σε ποντίκια καταδεικνύουν ότι τα βασεόφιλα είναι πιθανά υπεύθυνα για την εμφάνιση χρόνιας αλλεργικής αντίδρασης μέσω IgE, ανεξάρτητα από τη συμμετοχή μαστοκυττάρων και T-κυττάρων.³⁸⁴ Τα μαστοκύτταρα και τα T-κύτταρα φαίνεται ότι ευθύνονται για την άμεση και όψιμη αντίδραση υπερευαισθησίας αλλά όχι για την επιβραδυνόμενη, η οποία φαίνεται ότι ελέγχεται από τα βασεόφιλα μέσω της IgE και του FcRI.³⁸⁴

Εκτός από τα βασεόφιλα, η IL-4 εντοπίστηκε σε μελέτες που έχουν γίνει, τόσο στον φαινότυπο των μαστοκυττάρων που περιέχουν τρυπτάση και χυμάση (MC_{TC}), όσο και στον φαινότυπο των μαστοκυττάρων που περιέχει μόνο τρυπτάση (MC_T), ενώ η IL-5 και η IL-6, εντοπίζονται σχεδόν αποκλειστικά στα μαστοκύτταρα με φαινότυπο MC_T τα οποία απουσιάζουν πρακτικά από το φυσιολογικό δέρμα.²⁹⁵ Τόσο στο αλλεργικό άσθμα όσο και στην αλλεργική ρινίτιδα υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των μαστοκυττάρων που είναι θετικά για IL-4, IL-5 και TNF-α με τον αριθμό των

ηωσινοφίλων. Η IL-4 επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των Β κυττάρων, την παραγωγή IgE, την παραγωγή κυτοκινών τάξης II του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC class II), ενώ επιπλέον προκαλεί τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων με έκφραση του Th2 φαινότυπου. Αυξάνει τη μετανάστευση των ηωσινοφίλων από τα αγγεία και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, ενώ στα μαστοκύτταρα αυξάνει την έκφραση του FcεRI και του ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1). Η IL-5 επιδρά στα ηωσινόφιλα προκαλώντας την ανάπτυξή τους, το χημειοτακτισμό, την ενεργοποίηση και τη μετανάστευσή τους από τα αγγεία. Η IL-6 επιδρά στα Β κύτταρα διεγείροντας την έκκριση ανοσοσφαιρινών συμπεριλαμβανομένης της IgE και στα Τ κύτταρα, προάγοντας την ενεργοποίηση και διαφοροποίησή τους. Η τρυπτάση των μαστοκυττάρων επίσης δρα χημειοτακτικά για τα ηωσινόφιλα.²⁸⁹ Από διάφορες μελέτες υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η μετακίνηση αυτή των ηωσινοφίλων ρυθμίζεται από κυτοκίνες, ιδιαίτερα τον TNF-α και την IL-1β.

Ο TNF-α στην αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα προάγει τη μετανάστευση των αντιγονοπαρουσιαστικών Langerhans κυττάρων καθώς και των άωρων δενδριτικών κυττάρων του χορίου, στους επιχώριους λεμφαδένες,²⁹³ όπως και την ωρίμανση των Langerhans κυττάρων.²⁹⁴ Επίσης αυξάνει τη χημειοταξία και κυτταροτοξικότητα των ηωσινόφιλων και βασεόφιλων, όπως και την έκκριση ισταμίνης και τρυπτάσης από τα μαστοκύτταρα. Στους ινοβλάστες αυξάνει τη χημειοταξία και την ανάπτυξη, ενώ δρα ανασταλτικά στη σύνθεση του κολλαγόνου και προάγει την παραγωγή κολλαγενάσης μαζί με τη σύνθεση IL-6 και IL-8.

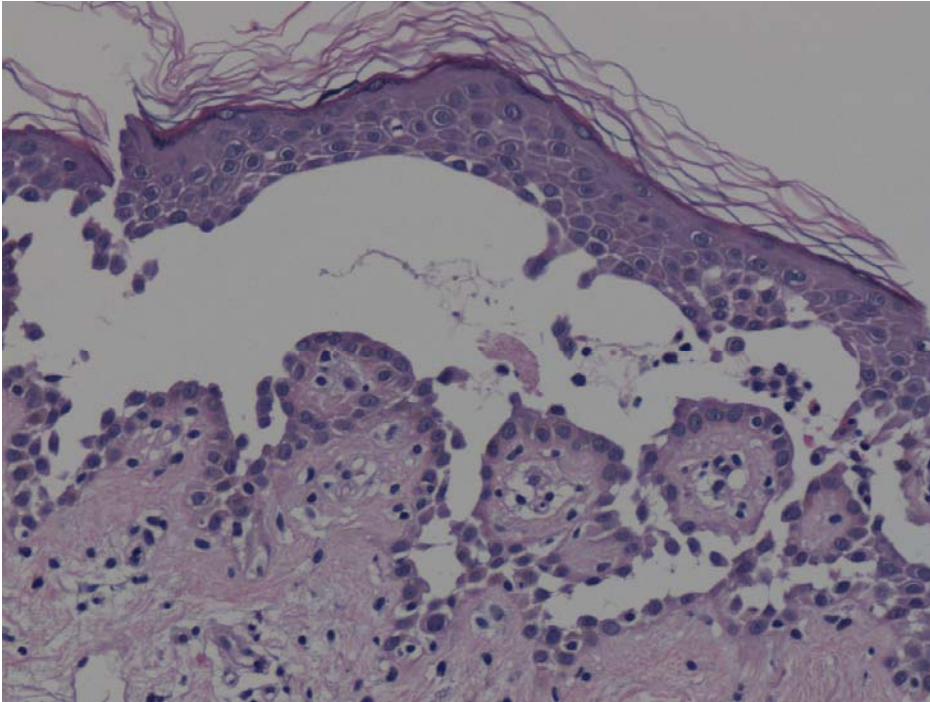
Με βάση τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η παθογένεια της νόσου του Grover είναι πολυπαραγοντική και στηρίζεται σε διάφορους μηχανισμούς οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους και εμπλέκουν την κυτταρική ανοσία μέσω μηχανισμού αντίδρασης τύπου IV και συμμετοχή των Langerhans κυττάρων με την παραγωγή κυτοκινών τύπου Th2, και ίσως και την χυμική ανοσία λόγω της αύξησης των πλασματοκυττάρων και της διήθησης από βασεόφιλα και ηωσινόφιλα.

Αυτό επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη μας στην οποία ανευρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα και του αριθμού των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων στο χόριο. Φαίνεται ότι για την αντίδραση του δέρματος σε ένα ερέθισμα χρειάζεται ένας συνδιασμός διαφορετικών μηχανισμών οι οποίοι δρουν συμπληρωματικά, γεγονός που ενισχύει την υπόθεσή μας για πολυπαραγοντικότητα στην αιτιοπαθογένεια της νόσου του Grover.

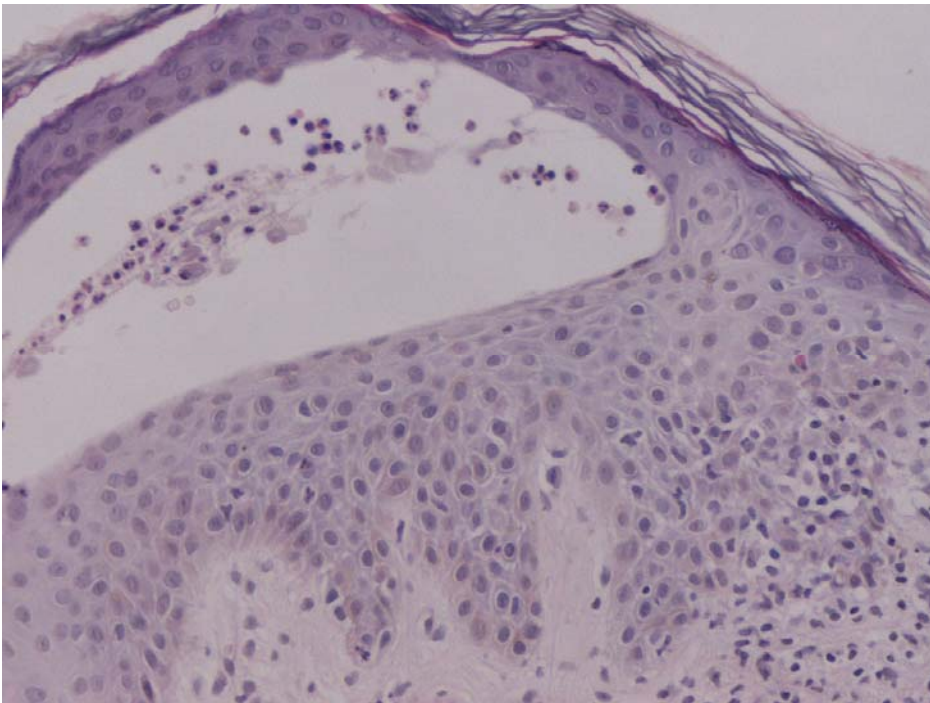
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΕΙΚΟΝΩΝ



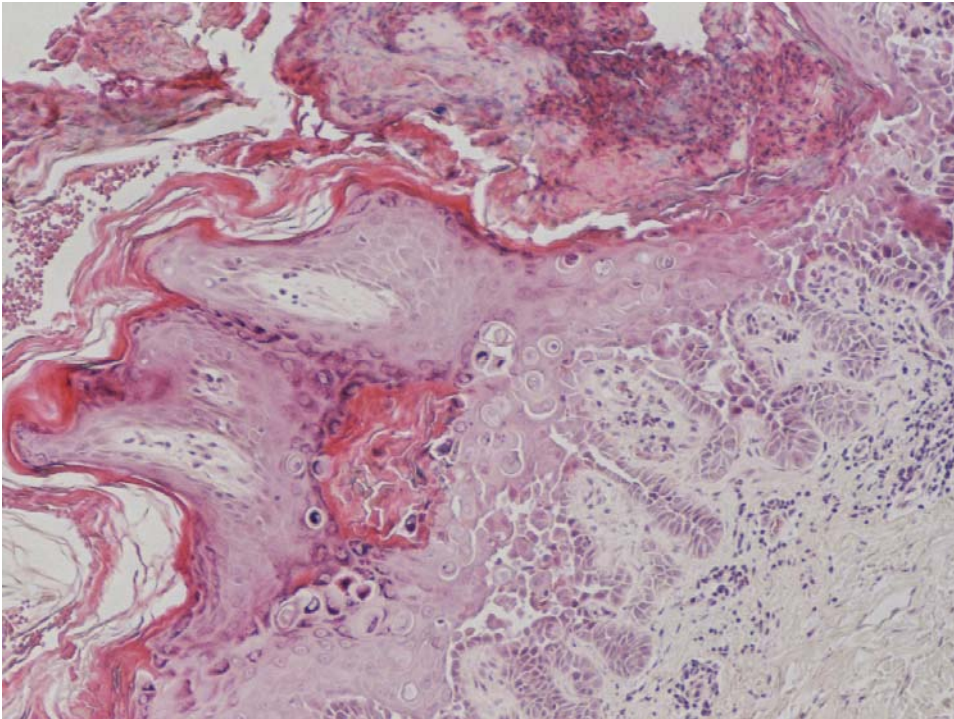
Κλινικές εικόνες νόσου Grover



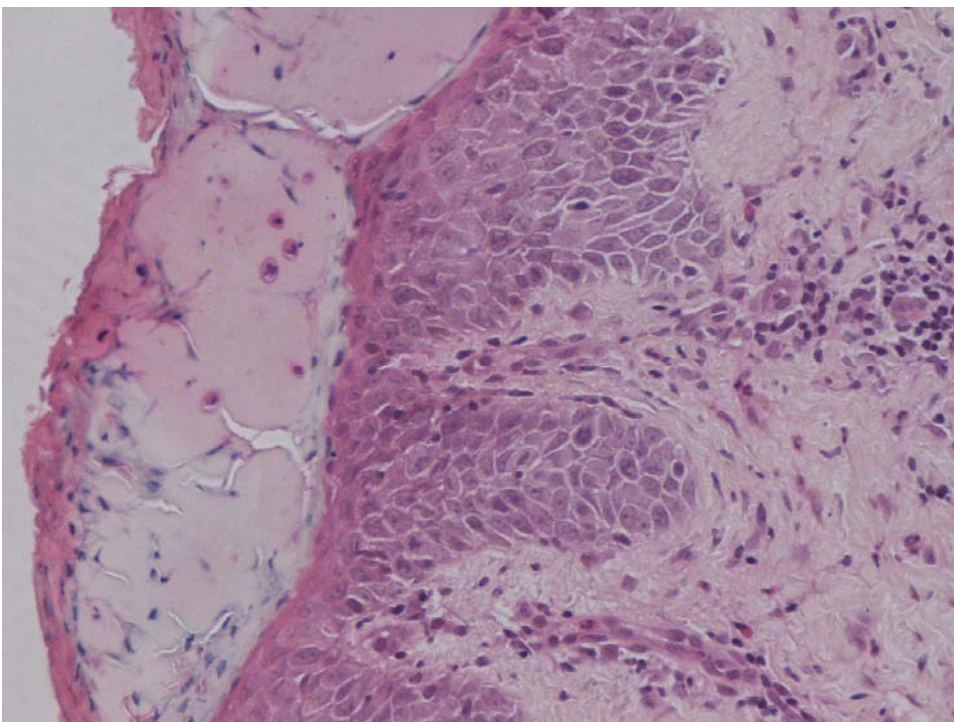
Ιστολογική εικόνα νόσου Grover τύπου κοινής πέμφιγας



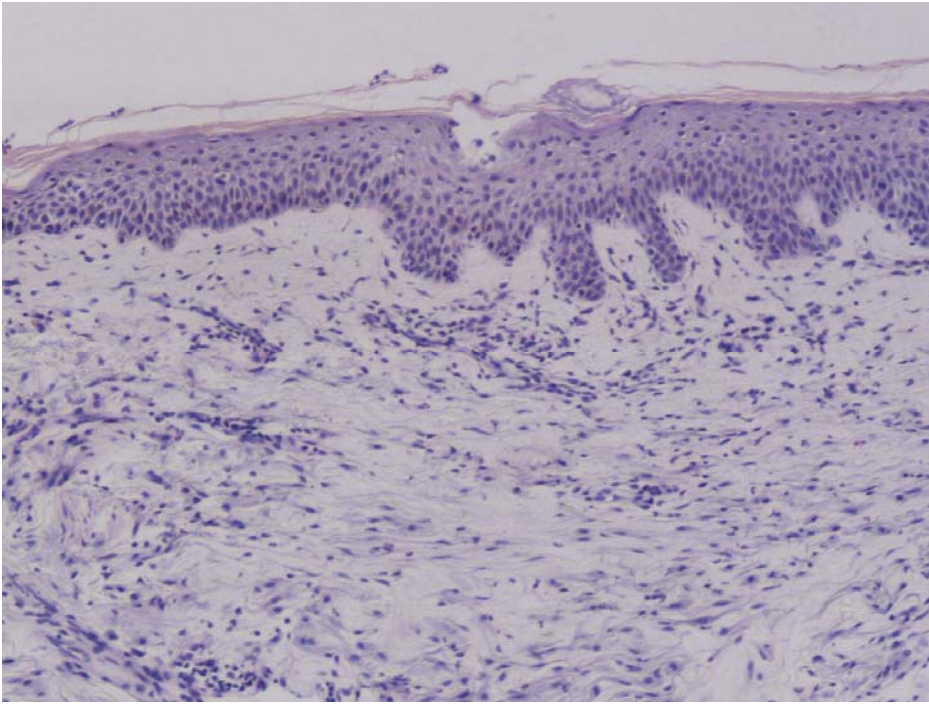
Ιστολογική εικόνα νόσου Grover τύπου δερματίτιδας



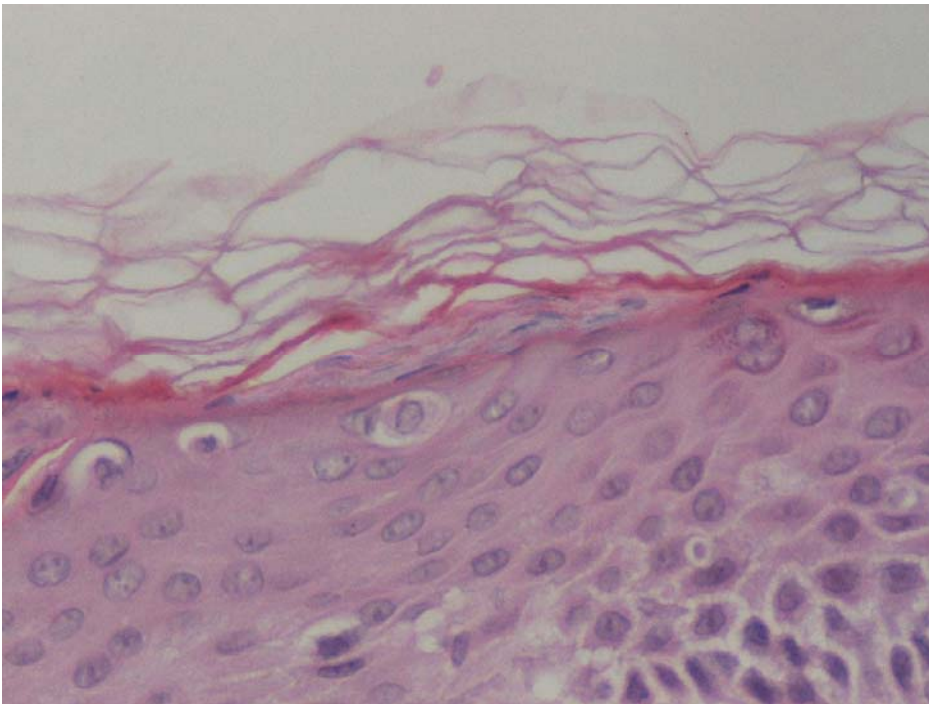
Ιστολογική εικόνα νόσου Grover του τύπου Darier



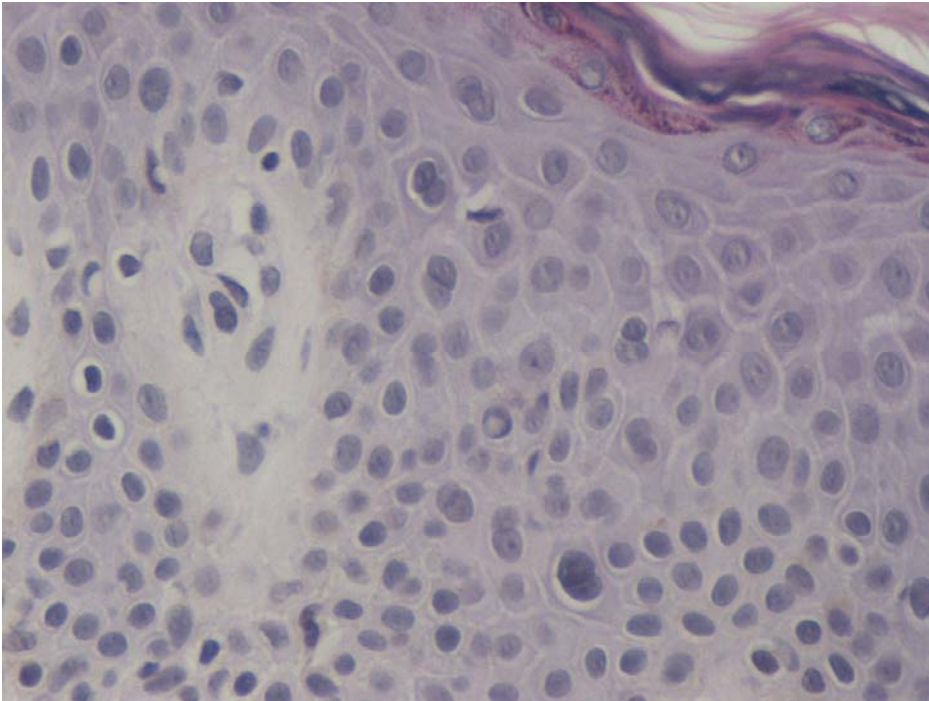
Ιστολογική εικόνα μεικτού τύπου (υποκατηγορία: πάνω εικόνα ακανθόλυσης και κάτω εικόνα δερματίτιδας)



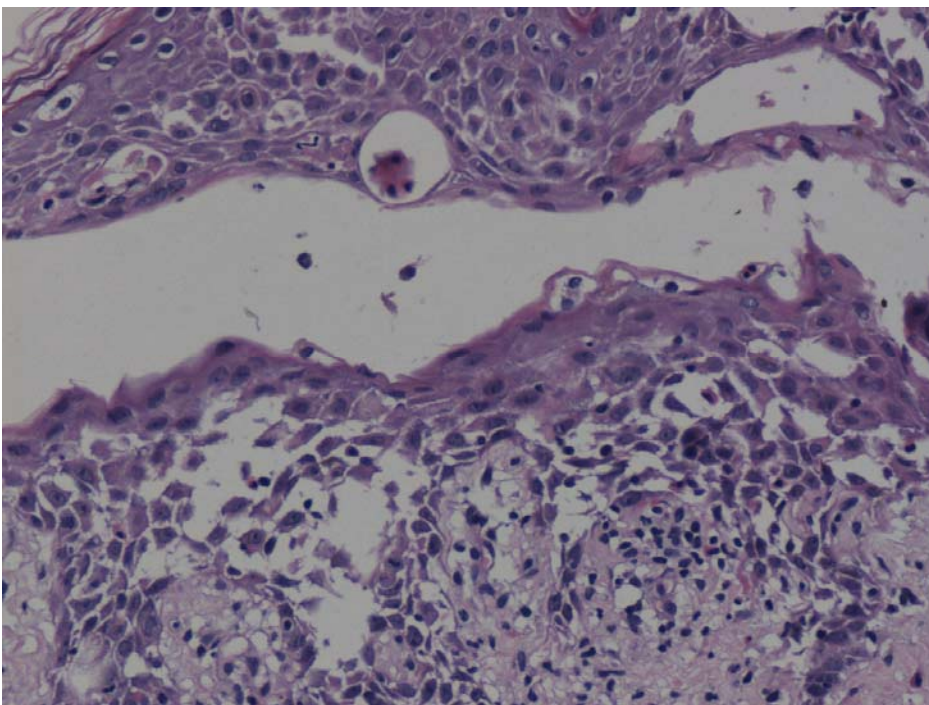
Ινοβλαστική αντίδραση



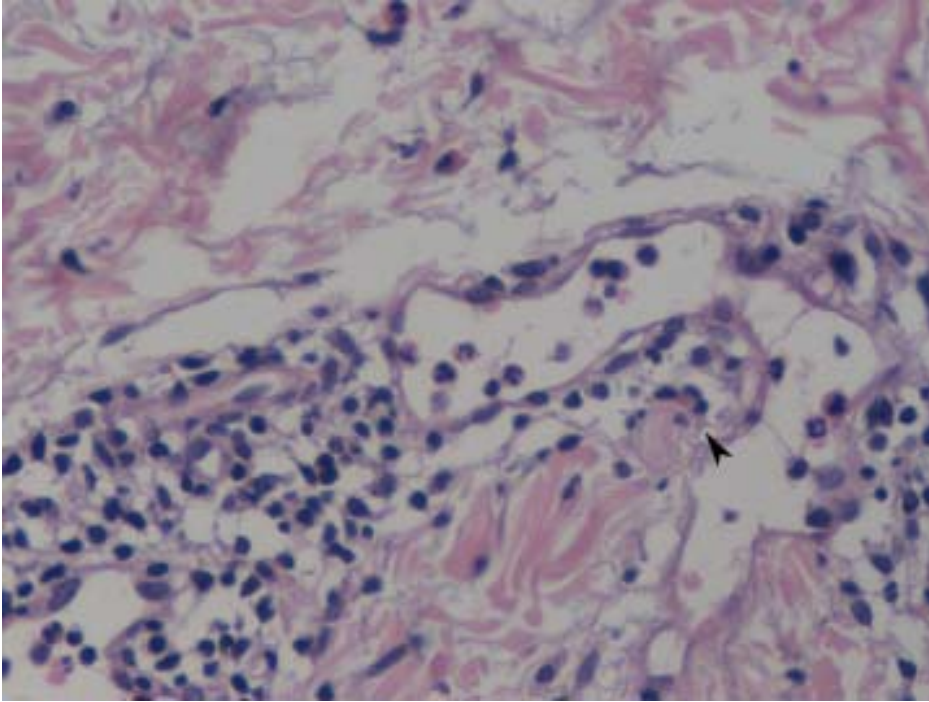
Παρουσία μεμονωμένων ακανθολυτικών κυττάρων στην επιδερμίδα



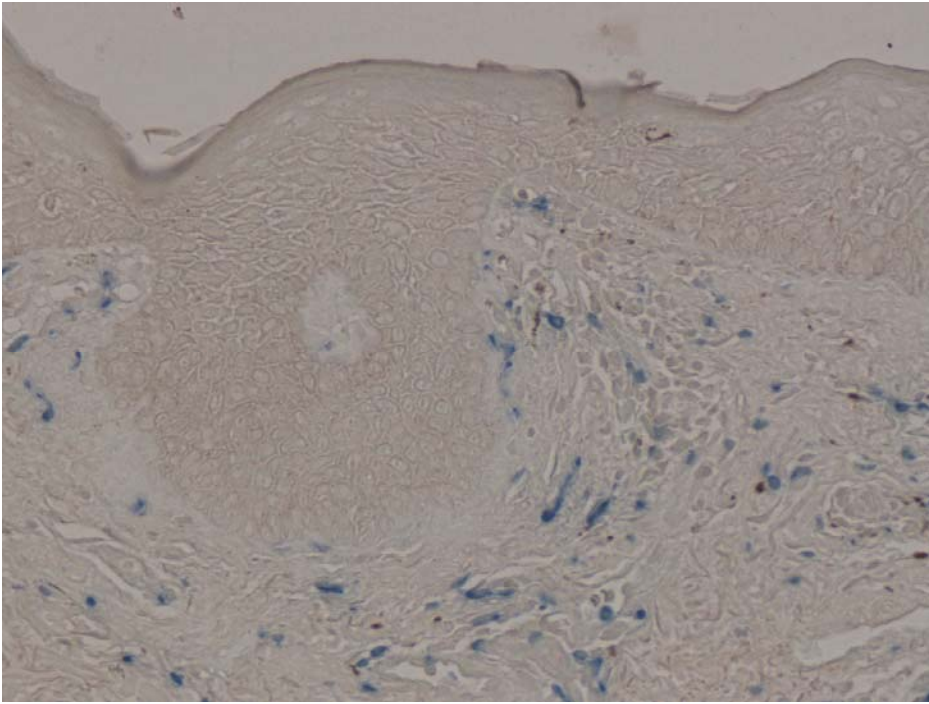
Παρουσία διπύργων κυττάρων



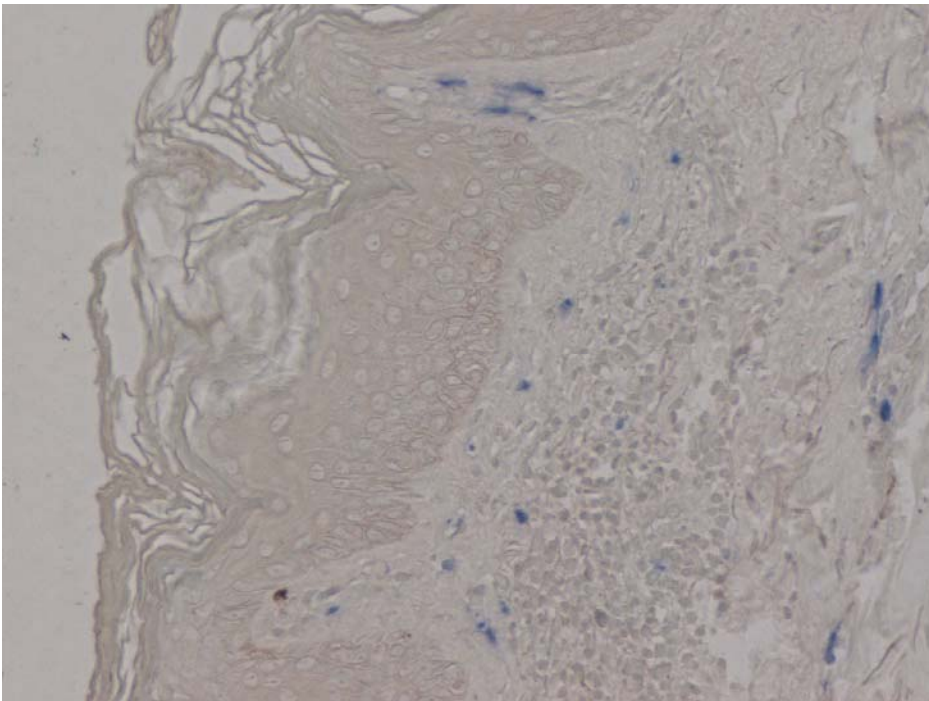
Παρουσία ηωσινόφιλων στην επιδερμίδα σε νόσο Grover τύπου πέμφιγας



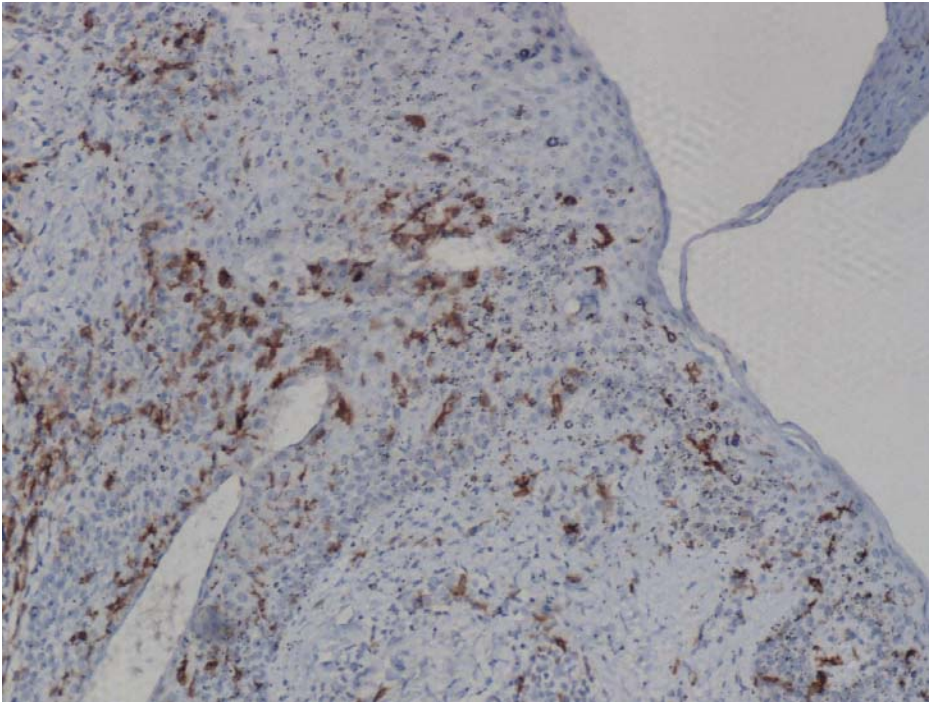
Παρουσία ηωσινοφίλων πάνω σε νεύρα



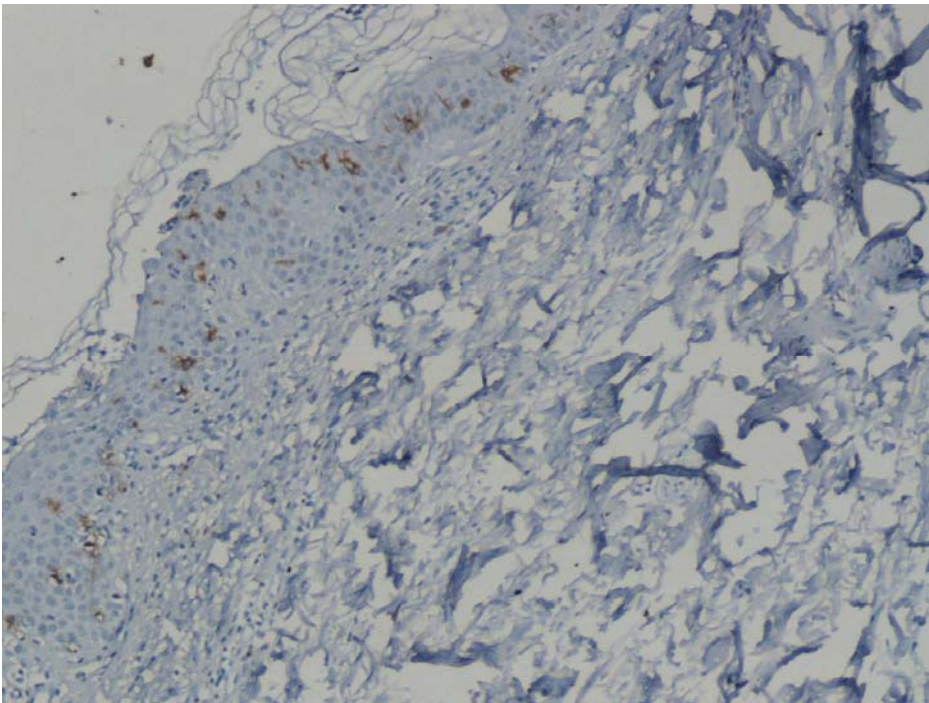
Μαστοκύτταρα σε περιστατικό τύπου δερματίτιδας



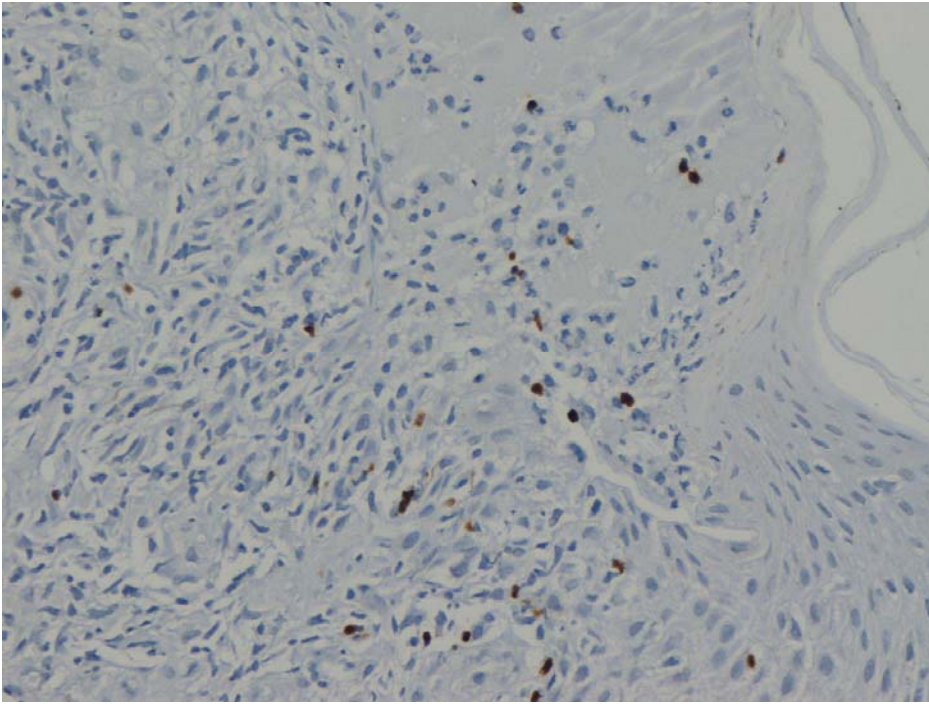
Μαστοκύτταρα σε περιστατικό τύπου ακανθόλυσης



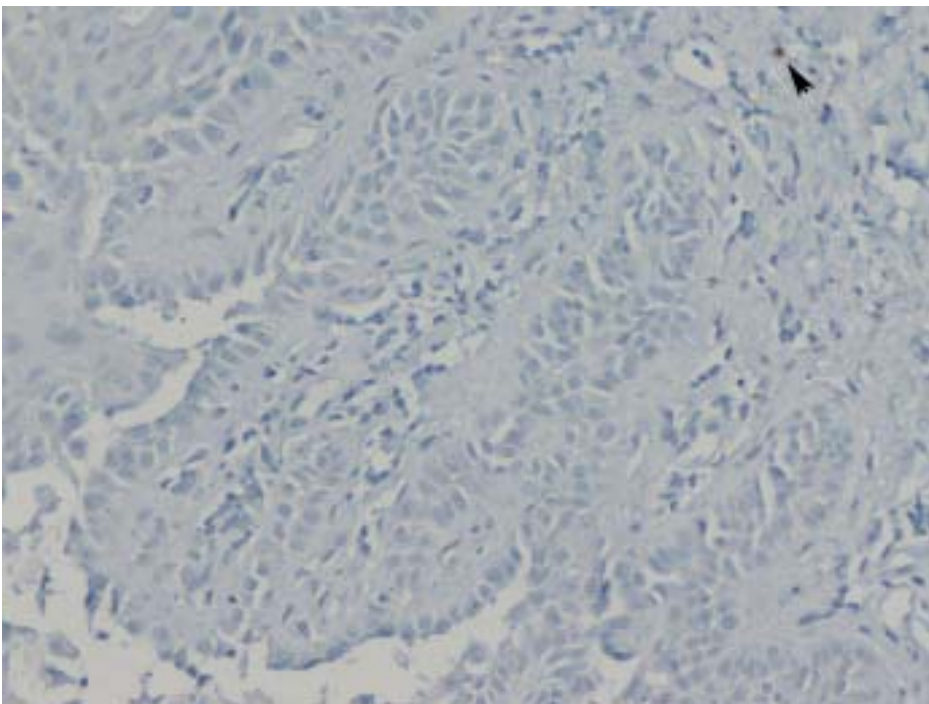
Κύτταρα Langerhans σε περιστατικό τύπου δερματίτιδας



Κύτταρα Langerhans σε περιστατικό τύπου ακανθόλυσης



Βασεόφιλα σε περιστατικό νόσου Grover τύπου δερματίτιδας



Βασεόφιλα σε περιστατικό νόσου Grover τύπου ακανθόλυσης

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός μας ήταν η μελέτη της ιστολογικής εικόνας της νόσου Grover, η εκτίμηση των διαφόρων μορφών που αυτή λαμβάνει και η συσχέτισή της με πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Έτσι μελετήθηκαν συνολικά 110 βιοψίες δέρματος με παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια.

Το ιστολογικό υλικό χωρίστηκε σε **τρεις ομάδες ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο:**

A) ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΜΕ ΑΚΑΝΘΟΥΛΥΣΗ

B) ΚΥΡΙΩΣ ΑΚΑΝΘΟΥΛΥΣΗ με ελάχιστη έως καθόλου δερματίτιδα (εικόνα τύπου πέμφιγας-κοινής και φυλλώδους-, τύπου Darier και τύπου πέμφιγας Hailey-Hailey

Γ) ΜΕΙΚΤΟΣ ΤΥΠΟΣ όπου η ιστολογική εικόνα της πρώτης ομάδας και της δεύτερης ομάδας καταλάμβαναν στο ιστολογικό παρασκεύασμα το ίδιο ποσοστό περίπου.

Συμπερασματικά προέκυψαν τα εξής:

- Ιστολογικά επικρατέστερη στη δική μας μελέτη ήταν η πρώτη ομάδα, αυτή της δερματίτιδας με ακανθόλυση.
- Όσο πιο μεγάλη η ένταση της φλεγμονής, τόσο βαθύτερα ανευρίσκονται οι φλεγμονώδεις λεμφοκυτταρικές διηθήσεις με προσβολή του μέσου και κάτω χορίου ($p < 0,0001$)
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του τύπου της φλεγμονής στις 3 ομάδες και της έντασης της φλεγμονής. Η πρώτη ομάδα εμφανίζει πιο έντονη φλεγμονή από τις άλλες δύο ($p < 0,0001$).
- Η δεύτερη ομάδα εμφανίζει αναλογικά πιο πολύ ήπια φλεγμονή και η μεικτή ομάδα περισσότερο μέσης έντασης φλεγμονή.
- Όπως ήταν αναμενόμενο, η σπογγίωση εμφανίζεται πιο συχνά και πιο έντονα στην πρώτη ομάδα ($p < 0,0001$). Το ίδιο συμβαίνει και με τη σπογγίωση στο θύλακα της τρίχας ($p < 0,020$).
- Η παρουσία πλασματοκυττάρων στις ιστολογικές τομές είναι πολύ πιο συχνή στη δεύτερη ομάδα. Παρατηρείται βαθμιαία μείωση της παρουσίας τους στις άλλες δύο ομάδες. Σε αντίθεση με τα αναφερθέντα στη βιβλιογραφία, δεν βρήκαμε μεγάλη συσχέτιση της παρουσίας πλασματοκυττάρων με την ύπαρξη εφελκιδοποίησης των βλαβών. Αντίθετα πιστεύουμε ότι η στατιστικά σημαντική παρουσία τους ($p < 0.001$) υποδηλώνει πιθανά ένα ξεχωριστό παθογενετικό μηχανισμό σε αυτή την ομάδα.
- Η ανεύρεση μεμονωμένων ακανθολυτικών κυττάρων σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πρώτη ομάδα ($p = 0.002$) της οποίας θεωρούμε ότι αποτελεί υποκατηγορία η οποία δεν έχει περιγραφεί ξανά στη διεθνή βιβλιογραφία.
- Η διήθηση στο χόριο από ηωσινόφιλα είναι θετική σε ένα πολύ μεγάλο ποσοστό (93,7%, $n = 103$) σε αντίθεση με τη διεθνή βιβλιογραφία στην οποία αναφέρεται διήθηση από 22% έως 80%.

- Όσο πιο έντονη είναι η φλεγμονή, τόσο αυξάνεται ο αριθμός των ηωσινόφιλων στο χόριο και την επιδερμίδα.
- Η δεύτερη ομάδα εμφανίζει λιγότερο συχνά ηωσινόφιλα στην επιδερμίδα σε σχέση με τις άλλες δύο ($p=0,032$).
- Η πρώτη ομάδα εμφανίζει συχνότερα παρακεράτωση ($p=0,007$) και ακάνθωση σε σχέση με τις άλλες δύο.
- Η δεύτερη ομάδα εμφανίζει συχνότερα περιαγγειακή φλεγμονή σε σχέση με την πρώτη ομάδα ή τη μεικτή που εμφανίζουν και διάχυτη.
- Όσο περισσότερο αυξάνει η διήθηση στο χόριο από ηωσινόφιλα, τόσο πιο συχνή είναι η ανεύρεσή τους στην επιδερμίδα ($p<0,0001$) και πάνω σε νεύρα ($p<0,0001$).
- Η παρουσία ηωσινόφιλων στα νεύρα αποτελεί πιο αξιόπιστο διαγνωστικό δείκτη από την παρουσία ηωσινόφιλων στην επιδερμίδα και δεν συνδέεται τόσο με την ένταση της διήθησης του χορίου από ηωσινόφιλα ($p=0,006$).
- Παρατηρήθηκε αυξημένη παρουσία ηωσινόφιλων στο χόριο και τα νεύρα στις περιπτώσεις με παρουσία εφελκίδας. Το γεγονός αυτό εξηγείται ίσως από το ότι οι ασθενείς αυτοί πιθανά έχουν εντονότερο κνησμό.
- Η παρουσία των Langerhans κυττάρων στο χόριο και την επιδερμίδα αυξάνεται με την αύξηση του βαθμού της φλεγμονώδους διήθησης ($p=0,017$).
- Η πρώτη ομάδα εμφανίζει εντονότερη διήθηση από Langerhans κύτταρα στην επιδερμίδα σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα ($p<0.0001$), ενώ η δεύτερη με την τρίτη ομάδα διαφέρουν οριακά μεταξύ τους.
- Η πρώτη ομάδα εμφανίζει μεγαλύτερη διήθηση από βασεόφιλα στο χόριο σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα ($p=0.008$).
- Η αύξηση των ηωσινόφιλων στο χόριο σχετίζεται με αυξημένη παρουσία μαστοκυττάρων ($p=0.035$) και βασεόφιλων ($p=0.022$) στο χόριο.
- Η αύξηση των Langerhans κυττάρων στην επιδερμίδα σχετίζεται με την αύξηση της παρουσίας μαστοκυττάρων και βασεόφιλων στο χόριο, ενισχύοντας την πεποίθησή μας για ένα συνδιασμό μηχανισμών που οδηγεί στην αντίδραση του δέρματος.
- Με βάση τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η παθογένεια της νόσου του Grover είναι πολυπαραγοντική και στηρίζεται σε διάφορους μηχανισμούς οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους και εμπλέκουν την κυτταρική ανοσία μέσω μηχανισμού αντίδρασης τύπου IV και συμμετοχή των Langerhans κυττάρων με την παραγωγή κυτοκινών τύπου Th2, και ίσως και την χυμική ανοσία λόγω της αύξησης των πλασματοκυττάρων και της διήθησης από βασεόφιλα και ηωσινόφιλα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια περιγράφηκε για πρώτη φορά από το δερματολόγο RW Grover το 1970 στη Νέα Υόρκη. Ο Grover περιέγραψε 6 ασθενείς με μια αυτοπεριοριζόμενη, πρωτίστως ακανθολυτική νόσο. Χαρακτηριστικό της νόσου ήταν οι κνησμώδεις διακριτές βλατίδες και βλατιδοφουσαλίδες, οι οποίες εντοπίζονταν κυρίως στον κορμό και και συνοδεύονταν από διαλείποντα έντονο κνησμό. Το εξάνθημα παρουσιαζόταν κατά την αλλαγή των εποχών και διαρκούσε μερικές εβδομάδες. Βιοψίες από αυτούς τους ασθενείς αποκάλυψαν εστίες ακανθόλυσης, ενός ιστολογικού ευρήματος που μέχρι τότε συνόδευε παθήσεις με πολύ διαφορετική κλινική εικόνα. Λόγω του αυτοπεριορισμού της νόσου, ο Grover της έδωσε το όνομα «παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια».

Η νόσος Grover παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία τόσο στην κλινική εικόνα, όσο και στα υποκειμενικά συμπτώματα των ασθενών. Η ιστολογική έκφραση της νόσου ακολουθεί αυτή την ποικιλομορφία εμφανίζοντας εικόνα από αμιγώς ακανθολυτική έως εικόνα τύπου αλλεργικής εξ επαφής δερματίτιδας.

Η προσπάθειά μας είχε στόχο τη σε βάθος μελέτη των διαφόρων μορφών της ιστολογικής εικόνας της νόσου και της σύνδεσής τους με πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Έτσι συγκεντρώσαμε 110 περιστατικά νόσου Grover τα οποία χωρίσαμε σε 3 ομάδες βάσει της ιστολογικής τους εικόνας:

Α) ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΜΕ ΑΚΑΝΘΟΛΥΣΗ

Β) ΚΥΡΙΩΣ ΑΚΑΝΘΟΛΥΣΗ με ελάχιστη έως καθόλου δερματίτιδα (εικόνα τύπου πέμφιγας-κοινής και φυλλώδους, τύπου Darier και τύπου πέμφιγας Hailey-Hailey

Γ) ΜΕΙΚΤΟΣ ΤΥΠΟΣ όπου η ιστολογική εικόνα της πρώτης ομάδας και της δεύτερης ομάδας καταλάμβαναν στο ιστολογικό παρασκεύασμα το ίδιο ποσοστό περίπου.

Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης της νόσου στη μελέτη μας ήταν τα 57, 2 έτη, γεγονός που συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρει εμφάνιση της νόσου κυρίως μετά την ηλικία των 40 ετών. Η μεγαλύτερη ηλικία ασθενούς με παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια που έχει αναφερθεί, είναι τα 97 έτη. Στη δική μας μελέτη, η μεγαλύτερη ηλικία ήταν τα 100 έτη. Η εμφάνιση της νόσου ήταν περίπου ισομοιρασμένη μεταξύ των δύο φύλων (56 άνδρες/54 γυναίκες).

Από τα 110 περιστατικά, συνυπάρχουσες παθήσεις είχαν τα 6, εκ των οποίων οι 3 (2,7%) είχαν καρκίνο, οι δύο ατοπική δερματίτιδα και ένας κοινή ποικίλουσα ανοσοανεπάρκεια. Το ποσοστό αυτό συμφωνεί με ερευνητές που θέλουν την παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια να συνδέεται «χαλαρά» με την ύπαρξη κακοήθειας.

Κλινικά η εικόνα ήταν κυρίως διακριτές κνησμώδεις βλατίδες και πλάκες «διηθημένες» με εντόπιση κυρίως στον κορμό. Σε ένα περιστατικό η εκδήλωση ήταν εστιακή με εντόπιση αποκλειστικά στη θηλή του μαστού.

Το σημείο λήψης της βιοψίας ήταν κυρίως από τον κορμό. Ένα μικρότερο ποσοστό (n=15) ήταν από τα άκρα και ένα περιστατικό ήταν από το πρόσωπο.

Σε 11 ασθενείς έγινε εξέταση και άμεσου ανοσοφθορισμού, ενώ σε άλλους 9 υπήρχε και έλεγχος της IgE. Από τις περιπτώσεις που συνυπήρχε άμεσος ανοσοφθορισμός ήταν αρνητικές οι 54,5% (n=6). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, ο ανοσοφθορισμός δεν έδειξε σταθερά αποτελέσματα. Σε 6 από τους 9 ασθενείς βρέθηκε αυξημένη IgE, εκ των οποίων οι δύο είχαν ιστορικό ατοπίας. Οι 5 από τις 6 περιπτώσεις ανήκαν σε ασθενείς της πρώτης ομάδας.

Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ήταν αυτός της δερματίτιδας με μικρού βαθμού ακανθόλυση (55,5% n=61), γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τη διεθνή βιβλιογραφία στην οποία η εικόνα τύπου δερματίτιδας εμφανίζεται πολύ συχνά σε συνδιασμό με άλλους τύπους, αλλά λίγες φορές ως μόνη εκδήλωση. Η ομάδα της ακανθόλυσης στη μελέτη μας ήταν 30% (n=33). Βάσει προηγούμενων μελετών, η τύπου Darier ή η τύπου πέμφιγας θεωρούνται πιο συχνές μορφές της νόσου. Από την δεύτερη ομάδα, η πιο συχνή εικόνα στη δική μας μελέτη ήταν αυτή της φυλλώδους πέμφιγας, πάλι σε αντίθεση με τα ως τώρα ευρήματα άλλων ερευνητών που θέλουν την κοινή πέμφιγα να εμφανίζεται πιο συχνά. Η τρίτη ομάδα, η μεικτή, παρατηρήθηκε στο 14,5% των περιστατικών (n=16).

Σε μεγάλο αριθμό περιστατικών παρατηρήθηκε διαφόρου βαθμού υπερκεράτωση ή παρακεράτωση (70%). Πάνω από τα μισά περιστατικά που εξετάσαμε εμφάνισαν κάποιου βαθμού ακάνθωση (61,8%), ενώ σε 8,2% αυτή ήταν έντονη, γεγονός που συμφωνεί με τα ευρήματα και άλλων ερευνητών.

Σε 3 περιστατικά ανευρέθηκε στις ιστολογικές τομές Demodex (2,72%), σε 2 περιστατικά ανευρέθη pityrosporum (1,81%), ενώ σε ένα περιστατικό ανευρέθησαν κόκκοι. Αρκετά συχνά συνυπήρχαν ουδετερόφιλα στο χόριο (81,8%), ενώ είσοδός τους στην επιδερμίδα παρατηρήθηκε στο 60,6% και σε 15,45% αυτά σχημάτιζαν αποστημάτια στην επιδερμίδα, χωρίς όμως στοιχεία επιλοίμωξης.

Δυσκερατωσικά κύτταρα παρατηρήθηκαν στο 32,7% των περιπτώσεων, με εντονότερη έκφρασή τους στην τύπου Darier, χωρίς όμως να εμφανίζουν μεγάλες αποκλίσεις στον αριθμό τους μεταξύ των τριών ομάδων. Το μεγαλύτερο ποσοστό (39,3%) εμφανίστηκε στην πρώτη ομάδα, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τη διεθνή βιβλιογραφία που θέλει τη δυσκεράτωση να εμφανίζεται κυρίως στη δεύτερη ομάδα. Δυσπλαστικά κύτταρα στη βασική στοιβάδα ανευρέθησαν σε μικρό μόνο ποσοστό (5,5%) σε σχέση με το 17,5% που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η σπογγίωση ήταν ένα πολύ συχνό εύρημα (73,6%) και ήταν κυρίως μετρίου βαθμού. Το μεγαλύτερο ποσοστό και έντασή της παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα (90,2%) όπως άλλωστε και η σπογγίωση στο θύλακα της τρίχας και το οίδημα στο θηλώδες χόριο. Η παρουσία μεμονωμένων ακανθολυτικών κυττάρων στην επιδερμίδα, χωρίς συνοδό σπογγίωση στις αντίστοιχες θέσεις, είναι ένα εύρημα που δεν έχει έως τώρα αναφερθεί. Αυτή η ιστολογική εικόνα παρατηρήθηκε κυρίως στις περιπτώσεις της πρώτης ομάδας (p<0.0001).

Ο βαθμός της λεμφοκυτταρικής διήθησης στη μελέτη μας ήταν μέτριος τις περισσότερες φορές (53,6%) με περιαγγειακή κατανομή και περιορισμό στο άνω χόριο. Δεν φάνηκε να υπάρχει σχέση μεταξύ της κατανομής της φλεγμονής και του βάθους προσβολής του χορίου. Παρατηρήσαμε όμως ότι στην πρώτη ομάδα ήταν πιο συχνά τα περιστατικά με έντονη φλεγμονή (19,7%) και στις περιπτώσεις αυτές η προσβολή ήταν εντονότερη με πιο διάχυτη φλεγμονή και κατάληψη του μέσου και κάτω χορίου, κάτι που δεν έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

Είναι γνωστή η ύπαρξη ηωσινοφίλων στο χόριο στη νόσο του Grover σε άλλοτε άλλο βαθμό. Σχεδόν σε όλα τα περιστατικά παρατηρήθηκε κάποιου βαθμού διήθηση από ηωσινόφιλα στο χόριο (93,7%) ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό που έχει αναφερθεί μέχρι τώρα. Παρόλα αυτά δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα το μεγάλο ποσοστό της εισόδου των ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα, καθώς και το ποσοστό των ηωσινοφίλων σε επαφή με νεύρα. Παρατηρήσαμε είσοδο των ηωσινοφίλων στην επιδερμίδα στο 58,2% των περιπτώσεων, γεγονός που σχετιζόταν άμεσα με τον αριθμό των ηωσινοφίλων στο χόριο ($p < 0,0001$). Πιο ειδική όμως ήταν η παρουσία των ηωσινοφίλων στα νεύρα με ποσοστό 74,5% ($p < 0,0001$). Θεωρούμε ότι η ένταση του κνησμού δεν εξαρτάται άμεσα από το βαθμό διήθησης στο χόριο από ηωσινόφιλα, αλλά από την παρουσία ηωσινοφίλων στα νεύρα η οποία σχετίζεται σε ένα βαθμό με το βαθμό διήθησης. Γι' αυτό πιστεύουμε ότι η ανεύρεση ηωσινοφίλων στα νεύρα στις ιστολογικές τομές μπορεί να αποτελέσει ένα αξιόπιστο διαγνωστικό δείκτη της νόσου.

Η παρουσία πλασματοκυττάρων στις ιστολογικές τομές είναι πολύ πιο συχνή στη δεύτερη ομάδα (57,6%). Παρατηρείται βαθμιαία μείωση της παρουσίας τους στις άλλες δύο ομάδες. Σε αντίθεση με τα αναφερθέντα στη βιβλιογραφία, δεν βρήκαμε μεγάλη συσχέτιση της παρουσίας πλασματοκυττάρων με την ύπαρξη εφελκιδοποίησης των βλαβών. Αντίθετα πιστεύουμε ότι η στατιστικά σημαντική παρουσία τους ($p < 0,0001$) υποδηλώνει πιθανά ένα ξεχωριστό παθογενετικό μηχανισμό σε αυτή την ομάδα.

Η ύπαρξη κάποιου βαθμού ινοβλαστικής αντίδρασης στο χόριο σχεδόν στα μισά περιστατικά (45,5%) είναι μία ακόμα παρατήρηση που αναφέρεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία. Η ινοβλαστική αντίδραση αυτή μπορεί να εξηγηθεί από την αύξηση των μαστοκυττάρων που διαπιστώσαμε στη νόσο του Grover, μια που τα μαστοκύτταρα του χορίου περιέχουν τρυπτάση και ηπαρίνη. Η τρυπτάση αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και τη σύνθεση του mRNA για προ-κολλαγόνο στις καλλιέργειες. Η ηπαρίνη ενισχύει τη δράση αγγειογόνων παραγόντων όπως ο bFGF (αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών). Η διήθηση του χορίου από μαστοκύτταρα ήταν εντονότερη στην πρώτη και τρίτη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 103,5 και 106 αντίστοιχα) σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 84,7).

Ένα ακόμα εύρημα που αναφέρεται για πρώτη φορά είναι η αύξηση του αριθμού των Langerhans κυττάρων στη νόσο του Grover. Η παρουσία των Langerhans κυττάρων φάνηκε να σχετίζεται με στατιστική σημαντικότητα με την ένταση της φλεγμονής. Έτσι όσο πιο έντονη ήταν η φλεγμονή, τόσο πιο έντονη και η παρουσία των Langerhans

κυττάρων στο χόριο ($p < 0.0001$). Με βάση αυτό το εύρημα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διήθηση της επιδερμίδας από Langerhans κύτταρα στην πρώτη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 82) σε σχέση με την δεύτερη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 33) και την τρίτη ομάδα (μέσος όρος κυττάρων 53). Στο χόριο εμφανίστηκε επίσης διαφορά μεταξύ των ομάδων με την πρώτη ομάδα να εμφανίζει μέτρια και έντονη διήθηση στο 68,2% ($n=30$) σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (42,3%, $n=11$) και την τρίτη ομάδα (58,4%, $n=7$), που εμφάνισαν διήθηση σε μικρότερο ποσοστό. Αυτό αιτιολογείται από το γεγονός ότι η πρώτη ομάδα χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη φλεγμονώδη διήθηση ($p < 0.0001$).

Φαίνεται από τη βιβλιογραφία ότι οι διάφορες υποομάδες των Langerhans κυττάρων στο δέρμα συμμετέχουν τόσο στην κυτταρική ανοσία όσο και στη χυμική ανοσία μέσω της διέγερσης CD4+ T λεμφοκυττάρων σε κύτταρα που προκαλούν τη μετατροπή των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο πιθανά εξηγείται και η αυξημένη παρουσία πλασματοκυττάρων που ανευρίσκουμε στη δεύτερη ομάδα.

Για πρώτη φορά αναφέρεται και η παρουσία βασεόφιλων στη νόσο του Grover. Στο εξετασθέν υλικό ανευρέθηκε διήθηση από μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων στην πρώτη (μέσος όρος κυττάρων 5,4) και την τρίτη (μέσος όρος κυττάρων 6,9) ομάδα σε σχέση με τη δεύτερη (μέσος όρος κυττάρων 1,2). Κυρίως στα περιστατικά της πρώτης ομάδας παρατηρήθηκε επίσης διήθηση της επιδερμίδας από βασεόφιλα.

Επίσης για πρώτη φορά αναφέρεται και η θετική συσχέτιση της παρουσίας ηωσινόφιλων στο χόριο με τη διήθηση του χορίου από βασεόφιλα ($p=0.022$), καθώς και η θετική αναλογία μεταξύ ηωσινόφιλων στο χόριο και μαστοκυττάρων ($p=0.035$).

Ενδιαφέρουσα παρατήρηση η οποία αναφέρεται και αυτή για πρώτη φορά είναι ότι η διήθηση του χορίου από μαστοκύτταρα και βασεόφιλα είναι ανάλογη από την αύξηση των Langerhans κυττάρων στην επιδερμίδα ($p=0.001$). Φαίνεται ότι για την αντίδραση του οργανισμού σε ένα ερέθισμα χρειάζεται ένας συνδιασμός διαφορετικών μηχανισμών οι οποίοι δρούν συμπληρωματικά.

Με βάση τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η παθογένεια της νόσου του Grover είναι πολυπαραγοντική και στηρίζεται σε διάφορους μηχανισμούς οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους και εμπλέκουν την κυτταρική ανοσία μέσω μηχανισμού αντίδρασης τύπου IV και συμμετοχή των Langerhans κυττάρων με την παραγωγή κυτοκινών τύπου Th2, και ίσως και την χυμική ανοσία λόγω της αύξησης των πλασματοκυττάρων και της διήθησης από βασεόφιλα και ηωσινόφιλα.

SUMMARY

Grover's disease is an acquired papulovesicular eruption of unknown etiology, first characterized by Ralph W. Grover in 1970.

Grover described 6 patients with a self-limited, primarily acantholytic disease. Characteristic of the disease were the discrete papules and papulovesicles that were situated mainly on the trunk and were accompanied by intermittent severe pruritus. The rash seemed to appear during the change of seasons and lasted for a few weeks. The skin biopsies from these patients revealed foci of acantholysis, a histological pattern that until then was usually described in conditions with a very different clinical appearance. Due to the self-limitance of the disease, Grover named it "transient acantholytic dermatosis".

During the next years the articles published described cases in which the disease did not have transient appearance, but was more persistent. Thus the name "Grover's disease" was considered more appropriate.

MATERIAL AND METHODS

A total of 110 skin samples fulfilling the clinical and histopathological criteria of Grover's disease were evaluated. The microscopic slides came from the records of the department of dermatopathology of the Medical School of the University of Athens, between 1992 and 2013. Biopsy size was approximately 4mm (between 3 to 5mm) in diameter and in most cases corresponded to punch biopsy specimens. The biopsy site involved mainly the trunk and less the extremities (n=15). One specimen came from the face. All biopsy specimens had been fixed in buffered formalin, routinely processed and stained with hematoxylin-eosin, Giemsa and Fast Blue R-R salt (for mast cells).

Multiple sections on every slide (at least 12 serial sections) were examined and evaluated under light microscopy.

Histologic sections immunostained with CD1a for Langerhans cells and 2D7 for basophils were evaluated both semi-quantitatively and by image analysis.

RESULTS

1) Of the 110 patients studied, 56 were male and 54 were female with a male to female ratio almost 1:1 and a mean age of 57.2 years (range: 14-100). The age did not seem to vary between men and women.

2) The microscopic slides were divided in three groups according to the two main histologic patterns:

Group A: Spongiotic dermatitis with acantholysis

Group B: Mainly acantholytic patterns with minimal spongiosis (patterns of pemphigus-vulgaris and foliaceus, Darier pattern and Hailey-Hailey pattern were included)

Group C: Mixed patterns (in which the patterns of the first and second group appeared in an equal percentage in the tissue sections).

3) From the 110 cases, 61 corresponded to the first group (55.5%), 33 to the second one (30%) and 16 to the third one (14.5%). In the second group most prominent pattern was that of pemphigus (14 cases corresponded to pemphigus foliaceus and 4 to pemphigus vulgaris).

4) 6 patients had other associated diseases (one with thymus Ca, one with urinary bladder Ca, one with Hodgkin lymphoma, one with common variable immunodeficiency and two with atopic dermatitis).

5) Clinically one patient showed linear expression of the disease and one other only focal expression on the areola.

6) In 11 patients direct immunofluorescence was performed (appeared negative in 54.5%, n=6 of cases) and in 9 patients IgE immunoglobulin was evaluated (6 patients showed elevated IgE and two of them had a history of atopic dermatitis). Almost all of the patients with elevated IgE levels were from the first group.

Histologic data

The most prominent histologic pattern in our study was the spongiotic pattern. We noticed that this pattern showed a higher rate of lymphoid infiltrate in the dermis than the other two ($p < 0.0001$). The second group was the one with the least inflammatory infiltrate.

The more intense infiltrate corresponded to an involvement of the deeper dermis.

We observed that in the first group as was expected the spongiosis of the epidermis as well as that of the hair follicles was more prominent.

A finding that is mentioned for the first time and that is statistically related with the first group, is the appearance of single acantholytic cells in areas of minimal spongiosis. We consider this to be a distinct category within the first group.

The presence of plasma cells appeared to be more frequent in the second group with a gradual reduction in their number in the other two groups ($p < 0.0001$). We did not find a relationship between plasma cells and excoriated lesions as mentioned in the literature.

The presence of a fibroblastic reaction was noted in almost half of the specimens (45.5%). This is another finding that is mentioned for the first time.

Infiltration of eosinophils within the dermis is an almost constant finding (93.7%). The higher the infiltration rate of eosinophils within the dermis, the easier they can be found within the epidermis and on nerve fibres. The number of eosinophils was positively correlated as well with the number of mast cells ($p = 0.035$).

The presence of Langerhans cells in the dermis seemed to be positively related with the increased density of the inflammatory infiltrate ($p = 0.001$). Between the three groups, the first was the one with the higher number of Langerhans cells in the epidermis ($p < 0.0001$).

The number of Langerhans cells in the epidermis is related with the presence of mast cells in the dermis. The higher the numbers of Langerhans cells observed in the epidermis, the higher the numbers of mast cells in the dermis ($p=0.005$).

Basophils in the dermis were detected predominantly in the first group and seemed to be related with the presence of eosinophils in the epidermis ($p=0.022$).

DISCUSSION

Grover's disease shows a wide range of morphology both clinically and histologically. The histology of the disease varies between an exclusively acantholytic pattern and a spongiotic pattern with the histologic appearance of contact allergic dermatitis. The different expression of the disease prompted us besides the study of the histology of the disease, to the formation of two basic histology groups: the group in which the basic pattern is dermatitis and the group in which the basic pattern is acantholytic with minimal spongiosis.

The most frequent pattern in our study was that of the spongiotic dermatitis (55.5%, $n=61$) contrary to findings of other researchers that want the Darier type and the pemphigus type to be more frequent. From the mostly acantholytic second group the pattern that appeared more frequently was that of pemphigus foliaceus again contrary to the literature that describes the pemphigus vulgaris one. In the spongiotic dermatitis group the inflammatory infiltrate was more intense than the other two groups and there was infiltration of the deeper dermis.

The presence of eosinophils within the dermis is a known histologic finding. We noted a higher incidence rate than reported up to now (93.7%). Nonetheless the presence of eosinophils in the dermis and on the nerve fibres has not been reported. We noted an incidence rate of eosinophils within the epidermis (58.2%), but an even higher rate of eosinophils on the nerve fibres (74.5%) which we consider to be a very helpful diagnostic indicator for Grover's disease. We believe that the intensity of the symptom of pruritus in the disease is not related as much to the infiltration of the dermis with eosinophils, but to the presence of eosinophils on the nerve fibres, since those could be found even in the presence of minimal infiltration.

Mast cells were detected in various numbers in almost all cases of Grover's disease whereas most of the times showed a moderate or intense infiltrate. The higher infiltration appeared in the first and third groups (average of 103,5 and 106 cells respectively) compared to that of the second group (average of 84,7 cells). The increased numbers of mast cells could probably explain the fibroblastic reaction that was observed in almost half of the specimens (45.5%). Mast cells contain heparin and tryptase. Tryptase acts as mitogen for fibroblasts and heparin acts through bFGF.

Another interesting finding that has not been reported is the increased presence of Langerhans cells in Grover's disease. Their presence seems to be related to the intensity of the inflammation ($p<0.0001$) and with that observation their numbers were mostly

increased in the first group (average of 82 cells) in comparison with the other two groups (average of 33 cells for the second group and 53 cells for the third group). The infiltration rate of Langerhans cells in the dermis was also higher in the first group (68.2%) in comparison with the other two groups (42.3 for the second and 58.4 for the third group). The various subgroups of Langerhans cells in the skin seem to play a role both in cellular and humoral immune response through the activation of specific CD4⁺ T cells that cause the transforming of B cells to plasma cells. This could possibly explain the increased number of plasma cells in the second group. Another interesting correlation is that the higher the number of Langerhans cells within the epidermis, the higher the number of mast cells within the dermis. It seems that a combination of mechanisms that act complementary to one another are needed for the reaction of the organism.

The presence of basophils in tissue sections of Grover's disease is another finding that has not been reported. We found the higher number of basophils in the first and third groups (average of 5.4 and 6.9 cells respectively) in relation to the second group (average of 1.2 cells).

Based on our findings and taking into consideration the information from the literature, it seems clear to us that the pathogenesis of Grover's disease is multifactorial and relies in different mechanisms that are associated to one another and engages a cellular immune response through an allergic reaction type IV pattern (with the involvement of Langerhans cells), and probably a humoral immune response as well through an increase in plasma cells and basophils.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Grover RW: Transient acantholytic dermatosis. Arch Dermatol 1970; 101:426
- 2) Wolff K. Transient acantholytic dermatosis (Grover). Krankendemonstration Derm Wschr. 1972;158:533
- 3) Horiuchi Y, Umezawa A, Kamimura K. Erythematous Plaque Variant of Transient Acantholytic Dermatitis Cutis 1986;(Jul): 46
- 4) Chalet M, Grover R, Ackerman AB. Transient acantholytic dermatosis: a reevaluation. Arch Dermatol 1977; 113:431
- 5) Quirk CJ, Heenan P. Grover's disease: 34 years on. Austral J of Dermatol 2004;45:83
- 6) Simon RS, Bloom D, Ackerman AB. Persistent acantholytic dermatosis. A variant of transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). Arch Dermatol 1976; 112: 1429
- 7) Heenan PJ, Quirk CJ: Transient acantholytic dermatosis. Br J Dermatol 1980; 102: 515
- 8) Rowley MJ, Nesbitt LT, Carrington PR, et al. Hypopigmented macules in acantholytic disorders. Int J of Dermatol 1995;34:390-392
- 9) Lynfield YL. Transient acantholytic dermatosis. Arch Dermatol 1975;111:1366
- 10) Quarterman MJ, Davis LS. Transient acantholytic dermatosis in a postoperative febrile patient. Int J Dermatol 2005; 34:
- 11) Albertazzi F, Strani Gf, Lavarino A, et al. A case of transient acantholytic dermatosis (Grover). Chronica Dermatol 1980; 2:177-183
- 12) Mancuso A, Cohen EH. Transient acantholytic dermatosis in patients with cancer. Cutis 1990; 46: 488-490.
- 13) Aloï FG, Colonna SM, Amasio ME. Grover's disease of the skin and larynx associated with carcinoma of the larynx. G Ital Dermatol Venereol 1985; 120:407-410
- 14) Kanzaki T, Hashimoto K. Transient acantholytic dermatosis with involvement of oral mucosa. J Cutan Pathol 1978; 5:23-30
- 15) Leider AS, Eversole LR. Focal acantholytic dyskeratosis with involvement of oral mucosa. Oral Surg 1984; 58:64-70
- 16) Liss WA, Norins AL. Zosteriform transient acantholytic dermatosis. J Am Acad Dermatol 1993; 29:797
- 17) Yoo JH, Cho KH, Youn JI. A case of bullous transient acantholytic dermatosis. J of Dermatol 1994;21:194-196
- 18) Gudi VS, Edwards S, White MI. Localized transient acantholytic dermatosis in a patient with left hemiparesis. Acta Derm Venereol 2004; 84:232

- 19) Ujihara M, Ozaki M. Acantholytic dyskeratosis on both legs. *Dermatologica* 1983; 167:145-147
- 20) Zelickson AD, Tefferi A, Gertz MA. Transient acantholytic dermatosis associated with lymphomatous angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Acta Derm Venereol (Stockh)*
- 21) Fantini F, Kovacs E, et al. Unilateral transient acantholytic dermatosis (Grover's disease) along Blaschko lines. *J Am Acad Dermatol* 2002;(Aug):319
- 22) Happle R, Steijlen PM, Kolde G. Naevus corniculatus: a new acantholytic disorder. *Br J Dermatol* 1990; 122:107-112
- 23) Duschet P, Happle R, Schwarz T, et al. Relapsing linear acantholytic dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:920-922
- 24) Kim KH, Mun BC, Park JH, et al. A case of transient acantholytic dermatosis. *Korean J Dermatol* 1986; 24:859-862
- 25) Rietschel RL, Lewis CW. Invisible dermatoses. *Cutis* 1978; 21:378-380
- 26) Fawcett HA, Miller JA. Persistent acantholytic dermatosis related to actinic damage. *Br J Dermatol* 1983; 109:349-354
- 27) Manteaux AM, Rapini RP. Transient Acantholytic Dermatitis in Patients with Cancer. *Cutis* 1990;46:488-490
- 28) Guana AL, Cohen PR. Transient acantholytic dermatosis in oncology patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1703-9
- 29) Mokni M, Aractingi S, Grossman R, et al. Persistent acantholytic dermatosis: Sex-related differences in clinical presentation? *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993;73:69-71
- 30) Schneider I, Mojzes J. La maladie de Grover: une maladie faiblement correlee a des tumeurs malignes viscerales. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120:65-71
- 31) Pock L, Trnka J, Zlosky P. Persistent form of Grover's acantholytic dermatosis. *Cesk Dermatol* 1987; 62:259-264
- 32) Tsambaos D, Goerz G. Persistierende akantholytische Dermatose Grover. *Aktuel Dermatol* 1978; 4:151-155
- 33) Heaphy MR, Tucker SB, Winkelmann RK. Benign popular acantholytic dermatosis. *Arch Dermatol* 1976; 112:814-821
- 34) Vosmik F, Krajsova I. Chronika benigni acantholickea dermatosa. *Ceskislovenska Dermatologie (Praha)* 1980; 55:301
- 35) Rocha MM, Silva LGE. Persistent acantholytic dermatosis. *Med Cutan Ibero. Lat Am* 1980; 8:119-124
- 36) Chorzelski TP, Kudejko J, Jablonska S. Is papular acantholytic dyskeratosis of the vulva a new entity? *Am J Dermatopathol* 1984; 6:557-560
- 37) Cooper PH. Acantholytic dermatosis localized to the vulval area. *J Cutan Path* 1989; 16:81-84

- 38) Van Joost TH, Vuzevski VD, Tank B, et al. Benign persistent papular acantholytic and dyskeratotic eruption: a case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 1991; 124:92-95
- 39) Coppola G, Muscardin LM, Piazza P. Papular acantholytic dyskeratosis. *Am J Dermatopathol* 1986; 8:364-366
- 40) Weedon D, Beardmore G. Transient bullous eruption. *Arch Dermatol* 1977; 113L1302-3
- 41) Lang I, Lindmaier A, Honigsmann H. The spectrum of transient acantholytic dermatosis. *Hautarzt* 1986; 37:485-493
- 42) Waisman M, Stewart JJ, Walker AE. Bullous transient acantholytic dermatosis. *Arch Dermatol* 1976; 112:1440-1441
- 43) Marguery MC, Bazex J. Cas pour diagnostic: maladie de Grover. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115:69-70
- 44) Cornelison RL, Smith EB, Knox JM. Guttate leukoderma in Darier's disease. *Arch Dermatol* 1970; 102:447-450
- 45) Cattano AN. An unusual case of keratosis follicularis. *Arch Dermatol* 1968; 98: 168-174
- 46) Berth-Jones J, Hutchinson PE. Darier's disease with perifollicular depigmentation. *Br J Dermatol* 1992; 31:715-717
- 47) Van der Putte SCJ, Oey HB. Papular acantholytic dyskeratosis of the penis. *Am Dermatopathol* 1986; 8:365-366
- 48) Wong FJ, Mihm MC. Acantholytic dermatosis localized to the genitalia and crural areas of male patients: a report of three cases. *J Cutan Pathol* 1994; 21:27-32
- 49) Cooper SM, Dhittavat J, Millard P, et al. Extensive Grover's-like eruption with lentiginous "freckling": report of two cases. *Br J Dermatol* 2004; 150:350-352
- 50) Girard C, Durand L, Guillot B, et al. Persistent acantholytic dermatosis and extensive lentiginous freckling: a new entity? *Br J Dermatol* 2005; 153:206-239
- 51) Ciupinska M, Kalbarczyk K, Jablonska S. Disseminated papular acantholytic dyskeratosis. *JEADV* 1998; 11:55-58
- 52) Davis MDP, Dinneen AM et al. Grover's Disease: Clinicopathologic Review of 72 Cases *Mayo Clin Proc* 1999;74:229
- 53) Ackerman AB. Intraepidermal vesicular and pustular dermatitis. In: Ackerman AB *Histologic diagnosis of Inflammatory skin diseases, A Method by Pattern Analysis*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1978;538-539
- 54) Sceinfeld N, Mones J. Seasonal variation of transient acantholytic dyskeratosis (Grover's disease). *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:263-268

- 55) French LE, Piletta PA, Etienne A, et al. Incidence of Transient Acantholytic Dermatitis (Grover's Disease) in a Hospital Setting. *Dermatol* 1999; 198:410-411
- 56) Feinstein RP, Einbinder JM, Shapiro L. Absence of pemphigus-type autoantibodies despite the presence of pemphigus-like histopathology: report of two cases. *Int J Dermatol* 1971; 10:115-117
- 57) Willemze R. Persistent acantholytic dermatosis *Br J Dermatol* 1982; 106:242-243
- 58) Fernandez-Figueras MT, Puif L, Cannata P, et al. Grover Disease: A reappraisal of histopathological diagnostic criteria in 120 cases. *Am J Dermatopathol* 2010; 32:541-549
- 59) Berger BJ, Rudolph RI, Leyden JJ. Transient acantholytic dermatosis. *Arch Dermatol* 1974; 109:913
- 60) Kato N, Furuya K. Two cases of transient acantholytic dermatosis-with the analysis of 20 cases reported in Japan. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1991; 101:453.
- 61) Lee Sb, Cho Bk, Houth W. A case of transient acantholytic dermatosis. *Korean J Dermatol* 1988; 26:226-230
- 62) Ackerman AB. Grover's disease. In *Histological diagnosis of Inflammatory skin diseases*, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1997; 421-429
- 63) Grover RW, Rosenbaum R. The association of transient acantholytic dermatosis with other skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 1984;11: 253
- 64) Parsons JM. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease): a global perspective. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:653-666
- 65) Hashiguchi N, Hirakawa M, Tochiwara Y, et al. Thermal environment and subjective responses of patients and staff in a hospital during winter. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2005; 24:111-115
- 66) Matsui J. A Study of thermal comfort conditions of patients-thermal sensation of patients for thermal environment in hospital wards. *J Showa Med Assoc* 1981; 41:271-284
- 67) Tanaka M, Maeda T, Kawabata K, et al. Thermal air condition of healthcare institutions. *J Hosp Engineering Assoc Japan* 2000; 42:263-264
- 68) Nordstrom K. Subjective indoor air quality in geriatric hospitals. *Indoor Built Environment* 1999; 8:49-57
- 69) Weaver J, Bergfeld WF. Grover's disease (transient acantholytic dermatosis). *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:1490-494
- 70) Ackerman AB. Focal acantholytic dyskeratosis. *Arch Dermatol* 1972; 106:702-706
- 71) KadduS, Mullegger RR, Kerl H. Grover's disease associated with *Sarcoptes scabiei*. *Dermatology* 2001;202:252-254

- 72) Engst R. Transient acantholytic dermatosis and related diseases: a synopsis and case description *Z Hautkr* 1980; 55:748-755
- 73) Heenan PJ, Quirk CJ. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al, editors. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 553-556
- 74) Lynch PJ. *Dermatology: house officer series*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:240-1
- 75) Civatte J, Belaich S, Delort J, et al. Dermatoses acantholytiques de Grover. A propos de deux observations. *Ann Dermatol Venereol* 1979; 106:995-999
- 76) Levy A, Kahana M, Schewach-Millet M. Transient acantholytic dermatosis occurring during pregnancy. *Cutis* 1985; 35:73-74
- 77) Lee EH, Lee SE, et al. Grover's disease associated with pregnancy. *J of Dermatol* 2010;37:381-383
- 78) Lane PL. Transient acantholytic dermatosis in South Africa. *Arch Dermatol* 1977; 113:982
- 79) Lockwood RR, Elias PM. Transient acantholytic dermatosis. *Arch Dermatol* 1977; 113:1611-12
- 80) Hu H, Michel B, Farber EM. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease): a skin disorder related to heat and sweating. *Arch Dermatol* 1985; 121:1439-1441
- 81) Villalon G, Martin JM et al. Clinicopathological spectrum of chemotherapy induced Grover's disease *JEADV* 2007; 21:1145-1147
- 82) Warkel RL, Jager RM. Focal acantholytic dyskeratosis of the anal canal. *Am J Dermatopathol* 1986; 8:362-363 Gisslen H, Mobacken H. Acute adult-onset Darier-like dermatosis. *Br J Dermatol* 1978; 98:217-220
- 83) Grossin M, Belaich S. Another case of focal acantholytic dyskeratosis of the anal canal. *Am J Dermatopathol* 1993; 15:194-5
- 84) Lyles TW, Knox JM, Richardson JB. Atypical features in familial benign chronic pemphigus. *Arch Dermatol* 1958; 78:446-53
- 85) King DT, Hirose FM. Simultaneous occurrence of familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) and syringoma on the vulva. *Arch Dermatol* 1978; 114:801
- 86) Evron S, Leviatan A, Okon E. Familial benign chronic pemphigus appearing as leukoplakia of the vulva. *Int J Dermatol* 1984; 23:556-7
- 87) Weedon D. Papular acantholytic dyskeratosis of the vulva. *Am J Dermatopathol* 1986; 8:363
- 88) Wong KT, Wong KK. A case of acantholytic dermatosis. *J Cut Pathol* 1994; 21:453-6
- 89) Hunziker T, Vassalli JD. Plasmin induces acantholysis in skin organ cultures. *Dermatol Res* 1987; 279:341-346

- 90) Horn TD, Groleau GE. Transient acantholytic dermatosis in immunocompromised febrile patients with cancer Arch Dermatol 1987; 123: 238-240
- 91) Andersen BL. Pyoderma Gangrenosum associated with Transient acantholytic Dermatitis (Pemphigus erythematosus-like) and Paraproteinemia Acta Dermatovener 1980; 61:77-79
- 92) DeArgila D, Ortiz-Frutos J, Vanaclocha F. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease) in a patient with gastric carcinoma. Acta Derm Venereol(Stockh) 1997;77:245-246
- 93) Verret JL, Avenel M, Belperron P, et al. Dermatose papulovesiculeuse acantholytique et cancer de l'estomac. Ann Dermatol Venereol 2984; 111:771-772
- 94) Escallier F, Peny J, Cemachovic I. Grover's disease and gastric adenocarcinomas. Ann Dermatol Venereol 1994; 121:739
- 95) Miralles ES, Nunez M, Ledo A. Transient acantholytic dermatosis associated with superior vena caval syndrome in a patient with carcinoid tumour of the thymus. Acta Derm Venereol(Stockh) 1995; 75:410
- 96) Held JL, Bank D, Grossman ME. Grover's disease provoked by ionizing radiation. J Am Acad Dermatol 1988;19:137-138
- 97) Pasolini G, Lonati A, Manganoni AM. Grover's-like disease associated with radiotherapy. Eur J Dermatol 1992; 2:91-3
- 98) Palyi I, Kantor E, Schneider I. Benign popular acantholytic dermatosis in a patient suffering from colon carcinoma. Borgyogy Vener Szle 1981; 57:210-215
- 99) Garcon N, Karam A, et al. Paraneoplastic transient acantholytic dermatosis (Grover's disease) along Blaschko lines. EJD 2009;19(4):405-406
- 100) Cohen PR, Kurzrock R. Transient acantholytic dermatosis after treatment with 2-Chlorodeoxyadenosine. Acta Derm Venereol (Stockh) 1997; 77: 412-413
- 101) Meunier P, Castaigne S, Bastie J-N, et al. Cutaneous reactions after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Acta Derm Venereol(Stockh) 1996; 76:385-386
- 102) Mahler SJ, De Villez RL, Pulitzer DR. Transient acantholytic dermatosis induced by recombinant human interleukin 4. J Am Acad Dermatol 1993; 29:206-209
- 103) Asnis LA, Gaspari AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. J Am Acad Dermatol 1995; 33:393-410
- 104) Burge SM, Garrod DR. An immunohistological study of desmosomes in Darier's disease and Hailey-Hailey disease. Br J Dermatol 1991; 124:242-251

- 105) Zvulunov A, Grunwald MH, et al. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease) in a patient with progressive systemic sclerosis treated with D- penicillamine. *Int J of Dermatol* 1997; 36:473-478
- 106) Antunes I, Azevedo F, Mequita-Guimaraes J, et al. Grover's disease secondary to ribavirin. *Br J Dermatol* 2000; 142:1257-1258
- 107) Ott A. Persistent acantholytic dermatosis with increased light sensitivity. *Z Hautkr* 1987; 62:369-370, 375-378
- 108) Rosina P, Melzani G et al. Grover's disease (transient acantholytic dermatosis) associated with atopy *JEADV* 2005;19:380-399
- 109) Segal R, Alteras I, Sandbank M. Rapid response of transient acantholytic dermatosis to selenium sulfide treatment for pityriasis versicolor. *Dermatologica* 1987; 175:205-207
- 110) Lindmaier A, Jerecka W, Lindemayr H. Demodicidosis mimicking granulomatous rosacea and transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). *Dermatologica* 1987;175:200-204
- 111) Fleckman P, Stenn K. Transient acantholytic dermatosis associated with pemphigus foliaceus: coexistence of two acantholytic diseases *Arch Dermatol* 1983; 119:155-156
- 112) Manjare AK, Ghate SS, Jerajani HR. Transient acantholytic dermatosis associated with pemphigus foliaceus. *Int j of Dermatol* 2012; 51:1388-1403
- 113) Kao GF, Sulica VI. Focal acantholytic dyskeratosis occurring in pityriasis rubra pilaris. *Am J Dermatopathol* 1989;2:172-176
- 114) Howe K, Foresman P, Griffin T, et al. Pityriasis rubra pilaris with acantholysis. *J Cutan Pathol* 1996; 23:270-274
- 115) Shulman KJ, Magro CM, Crowson AN. Acantholytic pityriasis rubra pilaris: a unique variant. *J Cutan Pathol* 1996; 23:61
- 116) Kiwan RA, Mutasim DF. Grover Disease (Transient Acantholytic Dermatitis) and Piebaldism. *Cutis* 2002; 69:451-453
- 117) Rios Buceta L, Penas PF, Sanchez Perez J, et al. Dermatitis acantolitica transitoria y epitelomas basocelulares multiples. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:673-677
- 118) Roger M, Valence C, Bressieux JM, et al. Grover's disease associated with Waldenstrom's macroglobulinemia and neutrophilic dermatosis. *Acta Derm Benereol* 2000; 80:145-146
- 119) Kostler E. Transitory acantholytic dermatosis (Grover's disease) in sarcoptic scabies infection. *Hautarzt* 1997; 48:915-917
- 120) Matsumura K, Sakuta M, Ikari T, et al. Membranous glomerulonephritis and Grover disease with diverse neurological abnormalities: An immunological

- disorder due to poliovirus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:313-314
- 121) Matsumura K, Sakuta M, Ikari T, et al. A case of membranous glomerulonephritis and transient acantholytic dermatosis (Grover) with neurological and CSF abnormalities. *Rinsho Shinkeigaku* 1986; 26:509-13
- 122) Breustedt W, Audring H, Sonnichsen N. Transitory acantholytic dermatosis (Grover's disease) in a patient with HIV infection. *Zeitschrift fur Hautkrankheiten* 1990; 65:754-756
- 123) Boutli E, Voyatzi M, et al. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease) in a renal transplant patient. *J of Dermatol* 2006; 33:178-181
- 124) Chua SH, Yiam YC. Acantholytic dermatosis in chronic renal failure. *Int J Dermatol* 1997; 36:200-202
- 125) Moderer M, Korting HC, Yazdi A. Grover's disease following hemodialysis in patient with renal failure. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2:203-205
- 126) Wong WM, Chua SH. A case report: persistent acantholytic dermatosis in chronic renal failure. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29:770-772
- 127) Gonzales-Sixto B, Roson E, et al. Grover's disease in a patient undergoing peritoneal dialysis with resolution after renal transplant. *Acta Derm Venereol* 1987; 87:561-562
- 128) Pico MR, Lugo-Somolinos A, Sanchez JL, et al. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. *Int J Dermatol* 1992; 31:860-863
- 129) Ippoliti G, Paulli M, et al. Grover's disease after Heart transplantation. *Case Reports in Transplantation* 2012; article ID 126592
- 130) Cowen P, O'Keefe R. Pityriasis rubra pilaris and focal acantholytic dyskeratosis. *Australas J of Dermatol* 1997; 38:40-41
- 131) Harvell JD, Hashem C, et al. Grover's-like disease in the setting of bone marrow transplantation and autologous peripheral blood stem cell infusion *Am J Dermatopathol* 1998; 20:179-184
- 132) Aldabagh B, Patel R, Honda K. Leukemia cutis in association with Grover's disease. *Am J Dermatopathol* 2011; 33:e41-e43
- 133) Garcia RI, Delgado JY, et al. A case of Grover's disease with syringoma-like features and leukemia cutis *J Cut Pathol* 2006; 33:443-446
- 134) Sakalosky PE, Fenske N, Morgan MB. A case of acantholytic dermatosis and leukemia cutis: cause or effect? *Am J Dermatopathol* 2002; 24:257-259
- 135) Rockley PF, Bergfeld WF, Tomecki KJ, et al. Myelodysplastic syndrome and transient acantholytic dermatosis *Cleve Clin J Med* 1990; 57:575-577
- 136) Bolanos-Meade J, Anders V, et al. Grover's disease after bone marrow transplantation *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:1116-117
- 137) Yaffee HS. Possible dysglobulinemia and Grover's disease. *Arch Dermatol* 1981; 117:3

- 138) Dodd HJ, Sarkany I. Persistent acantholytic dermatosis. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9:431-434
- 139) Horn F, Gebhart W, Luger T. Dermatose acantholytique transitoire (Grover). *Ann Dermatol Venereol(Paris)* 1978; 105:581-585
- 140) Pehamberger H, Gschnait F, Konrad K, et al. Transient acantholytic dermatosis Grover. *Z Hautkr* 1977; 52:841-846
- 141) Maghraoui S, Crickx B, Grossin M, et al. Dermatose acantholytique transitoire (maladie de Grover). *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122:801-806
- 142) Grover RW. Transient acantholytic dermatosis. Electron Microscope study. *Arch Dermatol* 1971; 104:26-37
- 143) Grover RW, Duffy JL. Transient acantholytic dermatosis: electron microscopic study of the Darier type. *J Cutan Pathol* 1975; 2:111-127
- 144) Raff M, Szilavassy J. Specific dermatoglyphic patterns: a characteristic manifestation of acantholytic dyskeratotic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:958-960
- 145) Antley CM, Carrington PR, et al. Grover's disease (transient acantholytic dermatosis): relationship of acantholysis to acrosyringia. *J of Cut Pathol* 1998;25:545-549
- 146) HashimotoK, Molin A, Chang MW et al. Sudoriferous acrosyringial acantholytic disease. A subset of Grover's disease. *J Cut Pathol* 1996; 23:151-164
- 147) Hu CH. Sweat-related dermatoses: old concept and new scenario. *Dermatologica* 1991; 182:73-76
- 148) Stoughton RB, Novak N. Mechanisms of blister formation. *Arch Dermatol* 1957; 76:584
- 149) Gretzula JC, Penneys NS. Transient Acantholytic Dermatosi: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol* 1986;122:972-973
- 150) Stoughton RB, Novak N. Disruption of tonofibrils and intercellular bridges by disulfide splitting agents. *J of Invest Dermatol* 1956;26:127
- 151) Casanova JM, Pujol RM, et al. Grover's disease in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis: clinicopathologic review of 4 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:1029-1033
- 152) Paslin D. Grover disease may result from the impairment of keratinocytic cholinergic receptors
- 153) Powell J, Sakuntabhai A, James M, et al. Grover's disease despite histological similarity to Darier's disease does not share an abnormality in the ATP2A2 gene. *Br J Dermatol* 2000; 143:658
- 154) Gniadecki R, Jemec GBE, Thomsen BM, et al. Relationship between keratinocyte adhesion and death: anoikis in acantholytic diseases

- 155) Amagai M. Adhesion molecules. I: Keratinocyte-keratinocyte interactions: cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol* 1995; 104:146-152
- 156) Stanley JR. What is the epidermal intercellular cement and why is it important? *J Dermatol* 1995; 22:836-838
- 157) Klymkowsky MW, Parr B. The body language of cells: the intimate connection between cell adhesion and behavior. *Cell* 1995; 83: 5-8
- 158) Peifer M. Cell adhesion and signal transduction. The Armadillo connection. *Trends Cell Biol* 1995; 5:224-229
- 159) Herniston ML, Gordon JI. In vivo analysis of cadherin function in the mouse intestinal epithelium: essential roles in adhesion, maintenance of differentiation, and regulation of programmed cell death. *J Cell Biol* 1995; 129:489-506
- 160) Hashimoto K, Fujiwara K, Harada M, et al. Junctional proteins of keratinocytes in Grover's disease Hailey-Hailey's disease and Darier's disease. *J Dermatol* 1995; 22:159-170
- 161) Metzger D, Hamm H, Schorat A, et al. Involvement of the adherens junction-actin filament system in acantholytic dyskeratosis of Hailey-Hailey disease. A histological, ultrastructural and histochemical study of lesional and non-lesional skin. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 211-222
- 162) Hashimoto K, Fujiwara K, Tada J, et al. Desmosomal dissolution in Grover's disease, Hailey-Hailey's disease and Darier's disease. *J Cutan Pathol* 1995; 22:488-501
- 163) Lever WF, Schaumburg-Lever G. Transient acantholytic dermatosis, in *Histopathology of the Skin*, JB Lippincott company, Philadelphia 1990, p 141-142
- 164) Michel B, Bergfeld WF. Intraepidermal vesicular, bullous, and pustular dermatoses. In: Farmaer ER, Hood AF, editors. *Pathology of the skin*. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1990:128-
- 165) Melwani PM, Parsons AC, Sanguenza OP. Early histopathologic changes in Grover Disease. *Am J Dermatopathol* 2010; 32:565-567
- 166) Landra N, Dineen AM, Gibson LE. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease): a review of 73 cases. Abstracts published from the 18th World Congress of Dermatology New York, June 12-18, 1992, p129A
- 167) Heenan PJ, Quirk CJ. Transient Acantholytic Dermatitis (Grover's disease). In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al, editors. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1999: 620-623
- 168) Braun-Falco O, Vogell W. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur dynamic der acantolyse bei Pemphigus vulgaris: III. Mitteilung. Die Pemphigus-Zelle. *Arch Klin Exp Derma* 1966; 225:33-41

- 169) Kennedy C, Moss R. Transient acantholytic dermatosis. *J Dermatol* 1979;101(suppl.17):67-69
- 170) Sato A, Anton-Lamprecht I, Schnyder UW. Ultrastructure of dyskeratosis in morbus Darier. *J of Cutan Pathol* 1977; 173:4
- 171) Fishman HC. Acute, eruptive Darier disease (Keratosis Follicularis): Occurrence in an adult. *Arch Dermatol* 1975; 111:221-222
- 172) Sherwin L. Acute eruptive Darier disease. *Arch of Dermatol* 1975; 111:1215
- 173) Goettlieb SK, Lutzner MA. Hailey-Hailey disease: An electron microscopic study. *J Invest Derm* 1970;34:368-376
- 174) Nurnberger F, Muller G. Elektronenmikroskopische untersuchungen uber die akantholyse bei Pemphigus familiaris benignus *Arch Klin Exp Derm* 1967; 228:208-219
- 175) Wilgram GF. Pemphigus and bullous pemphigoid. In Zelickson AS: *Ultrastructure of Normal and Abnormal Skin*. Philadelphia. Lea &Febiger 1967
- 176) Caulfield JB, Wilgram GF. An electron-microscopic study of dyskeratosis and acantholysis in Darier's disease. *J Invest Derm* 1963; 41:57-65
- 177) Pierard J, Kint A. Pemphigus familial benin chronique (maladie de Hailey-Hailey): Etude au microscope electronique. *Dermatologica* 1969; 139:17
- 178) Raff M Szilvassy J. Specific dermatoglyphic patterns: a characteristic manifestation of acantholytic dyskeratotic dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:958-960
- 179) Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Suprabasal acantholysis: a common biological feature of distinct inflammatory diseases. *Am J Dermatopathol* 1983; 5:421-426
- 180) Millns JL, Doyle JA, Muller SA. Positive cutaneous immunofluorescence in Grover's disease. *Arch Dermatol* 1980; 116:515
- 181) Wollina U, Henkel U. Persistierende akantholytische Dermatose (Simon, Bloom, Ackermann, 1976). *Kasuistik und Immun-fluoreszenzuntersuchungen*. *Aktuel Dermatol* 1976; 13:122-124
- 182) Bystryn JC. Immunofluorescence studies in transient acantholytic dermatosis. *Am J Dermatopath* 1979; 1:325-327
- 183) Millns JL, Doyle JA, Muller SA. Positive cutaneous immunofluorescence in Grover's disease. *Arch Dermatol* 1980; 116:515
- 184) Bentley-Phillips CB, Wells GC. Transient acantholytic dermatosis *Br J Dermatol* 1976;95:25-26
- 185) Valenzuela R, Bergfeld WF, Deodhar SD. Interpretation of immunofluorescent patterns in skin diseases. Chicago: American Society of Clinical Pathologists Press, 1984:122

- 186) Whitmore SE, Crabtree Y. A papulovesicular eruption revealing multimucleated giant cells on tzanck smear. Transient acantholytic dermatosis (TAD). *Arch Dermatol* 1994; 130(9):1193-4, 1196-7
- 187) Giacomel J, Zalaudek I, Argenziano G. Dermatoscopy of Grover's disease and solitary acantholytic dyskeratoma shows a brown, star-like pattern. *Australas J of Dermatol* 2012; 315-316
- 188) Geissler S, Dyll-Smith D, Coras B, et al. Unique brown star shape on dermatoscopy of generalized Dowling-Degos disease. *Australas J Dermatol* 2011; 52:151-3
- 189) Keohane SG, Cork MJ. Treatment of Grover's disease with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1995; 132:832-3
- 190) Mota AV, Correia TM, Lopes JM, et al. Successful treatment of Grover's disease with calcipotriol. *Eur J Dermatol* 1998; 8:33-35
- 191) Korom I, Foldes M, Toth-Kasa I. Transitorische akantholytische Dermatose (Grover). *Z Hautkr* 1984; 59:750-758
- 192) Gollnick H. New indications and new retinoids. *Dermatologica* 1987; 175:182-95
- 193) Charlesworth EN, Massey WA, Kagey-Sobotka A, et al. Effect of HI receptor blockade on the early and late response to cutaneous allergen challenge. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262:964-70
- 194) Rohr J, Quirk CJ. Treatment of transient acantholytic dermatosis. *Arch Dermatol* 1979; 115:1033
- 195) Grover RW. Transient acantholytic dermatosis. In: Demis DJ, Dobson RL, Mc Guire J, editors. *Clinical dermatology*; vol 2, unit 6, sect. 16. Philadelphia: Harper&Row, 1983; 1-5
- 196) Mancuso A, Cohen EH. Transient acantholytic dermatosis treated with isotretinoin. *Int J Dermatol* 1989; 28:58-9
- 197) Paul BS, Arndt KA. Response of transient acantholytic dermatosis to photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1984; 120:121-122
- 198) Chalet MD. Transient acantholytic dermatosis. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, et al, editors. *Cutaneous medicine and surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:341-43
- 199) Helfman RJ. Grover's disease treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12:981-4
- 200) Breuckmann F, Appelbans C, Altmeyer P, et al. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:169-70
- 201) Honig B, Morison WL, Karp D. Photochemotherapy beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:775-90

- 202)Gupta AK, Anderson TF. Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:703-34
- 203)Kouba DJ, Dasgeb B, Deng AC, et al. Effective treatment of persistent Grover's disease with Trichloroacetic acid peeling. *Dermatol Surg* 2006; 32:1083-1088
- 204)Norman R, Chau V. Use of etanercept in treating pruritus and preventing new lesions in Grover disease
- 205) Jordan AC, Mercer SE, et al. Grover disease with a contagious twist. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:e19-e21
- 206) Krain LS: Pemphigus. Epidemiologic and survival characteristics of 59 patients, 1955-1973. *Arch Dermatol* 1974; 110:862
- 207)Kanwar AJ et al. Further experience with pemphigus in children. *Pediatr Dermatol* 1996; 11L107
- 208) Koch PJ, Walsh MJ, Schmelz M, et al. Identification of desmoglein, a constitutive desmosomal glycoprotein, as a member of the cadherin family of cell adhesion molecules. *Eur J Cell Biol* 1990; 53:1-12
- 209) Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251:1451-5
- 210)Amagai M. Adhesion molecules I: keratinocyte-keratinocyte interactions, cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol* 1995; 104:146-152
- 211)Green KJ, Gaudry CA. Are desmosomes more than tethers for intermediate filaments? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1:208-216
- 212)AmagaiM , Koch PJ, Nishikawa T, et al. Pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) is localized in the lower epidermis, the site of blister formation in patients. *J Invest Dermatol.* 1996; 106:351-5
- 213) Lever WF. Pemphigus and Pemphigoid. Springfield, IL, Charlew C Thomas, 1965
- 214)Emmerson RW, Wilson –Jones E. Eosinophilic spongiosis in pemphigus. *Arch Dermatol* 1968; 97:252
- 215) Miracco C, Pietronudo F, Mourmouras V, et al. Possible implication of local immune response in Darier's disease: An immunohistochemical characterization of lesional inflammatory infiltrate
- 216) Perry HO, Burnsting LA. Pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol* 1965; 91:10
- 217) Chiosi MPV, Costa RS, Roselino AMF. Dermal dendritic cell number correlates with serum autoantibody titers in Brazilian pemphigus foliaceus patients. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:337-341
- 218)Santi CG, Sotto MN. Immunopathologic characterization of the tissue response in endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem). *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:446-450

- 219) Darier J. De la psorosperme folliculaire vegetante. *Ann Dermatol Syphiligr* 1889;10:597-612
- 220) White J. A case of keratosis (ichthyosis) follicularis. *J Cutan Genito-Urinary Dis* 1889; 7:201-9
- 221) Svendsen I, Abrectsen B. The prevalence of diskeratosis follicularis(Darier's disease) in Denmark. *Acta Derm Venereol* 1959; 39:256-69
- 222) Munro CS. The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children. *Br J Dermatol* 1992; 127:126-30
- 223) Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:40-50
- 224) Burge S. Darier's disease-the clinical features and pathogenesis. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:193-205
- 225) Zaias N, Ackerman AB. The nail in Darier-White disease. *Arch Dermatol* 1973; 107:193-199
- 226) Macleod RI, Munro CS. The incidence and distribution of oral lesions in patients with Darier's disease. *Br Dent J* 1991; 171:133-136
- 227) Douwes FR. On the histology and histochemistry of Darier's disease. *Arch Klin Exp Dermatol* 1968; 33:309-322
- 228) Sehgal VN, Srivastava G. Darier's (Darier-White) disease/keratosis follicularis *Int J Dermatol* 2005; 44:184-192
- 229) Durr G, Strayle J, Plemper R, et al. The medial-Golgi ion pump Pmr1 supplies the yeast secretory pathway with Ca^{2+} and Mn^{2+} required for glycosylation, sorting and endoplasmic reticulum-associated protein degradation. *Mol Biol Cell* 1998; 9:1149-62
- 230) Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992; 126:275-282
- 231) Wieselthier JS, Pincus SH. Hailey-Hailey disease of the vulva. *Arch Dermatol* 1993; 129:1344-5
- 232) Kirtschig G, Effendy I, Happel R. Leukonychia longitudinalis as the primary symptom of Hailey-Hailey disease. *Hautarzt* 1992; 43:451-2
- 233) Fischer H, Nikolowski W. Die mundschleimhaut beim pemphigus benignus familiaris chronicus. *Arch Klin Exp Dermatol* 1962; 214:261-273
- 234) Vaclavinkova V, Neumann E. Vaginal involvement in familial benign chronic pemphigus (Morbus Hailey-Hailey). *Acta Derm Venereol* 1982; 62:80-81
- 235) Oguz O, Gokler G, Ocakoglu O, et al. Conjunctival involvement in familial chronic benign pemphigus (Hailey-Hailey) disease. *Int J Dermatol* 1997; 36:282-5
- 236) Burge SM, Millard PR, Wojnarowska F. Hailey-Hailey disease: a widespread abnormality of cell adhesion. *Br J Dermatol* 1991; 124:329-32

- 237) Kaplan DH, Igyarto BZ, Gaspari AA. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nature Rev Immunol* 2012; 12:114-124
- 238) Udey MC. Epidermal Langerhans cells tune skin reactivity to contact allergens. *J Clin Invest* 2012; 122:1602-1605
- 239) Grabbe S, Schwarz T. Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity. *Immunol Today* 1998; 19:37-44
- 240) Takeshita K, Yamasaki T, Akira S, et al. Essential role of MHC II-independent CD4+ T cells, IL-4 and STAT6 in contact hypersensitivity induced by fluorescein isothiocyanate in the mouse. *Int Immunol* 2004; 16:685-695
- 241) Biedermann T, Kneilling M, Mailhammer R, et al. Mast cells control neutrophil recruitment during T cell-mediated delayed-type hypersensitivity reactions through tumor necrosis factor and macrophage inflammatory protein 2. *J Exp Med* 2000; 192:1441-1452
- 242) Suto H, Nakae S, Kakurai M, et al. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. *J of Immunol* 2006; 4102-4112
- 243) Shimada Y, Hasegawa M, Kaburagi Y, et al. L-selectin or ICAM-1 deficiency reduces an immediate-type hypersensitivity response by preventing mast cell recruitment in repeated elicitation of contact hypersensitivity response by preventing mast cell recruitment in repeated elicitation of contact hypersensitivity. *J Immunol* 2003; 170:4325-4334
- 244) Lee MY, Shin MC, Yang VC. Transcutaneous antigen delivery system. *BMB Rep* 2013;46:17-24
- 245) Langerhans P. On the nerves of the human skin. *Archiv fur Pathologische Anatomie und Physiologie und fur Klinische Medicin (in German)*. 1868; 44:325-337
- 246) Katz SI, Tamaki K, Sachs DH. Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. *Nature* 1979;15:282:324-326
- 247) Torii H, Tamaki K, Granstein RD. The effect of neuropeptides/hormones on Langerhans cells. *J Dermatol Sci* 1998; 20:21-8
- 248) Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, et al. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1993; 363:159-63
- 249) Gilchrist BA, Murphy GF, Soter NA. Effect of chronologic aging and ultraviolet irradiation on Langerhans cells in human epidermis. *J Invest Dermatol* 1982; 79:85-8
- 250) Cutler CW, Hotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *H Dent Res* 2006; 85:678-689
- 251) Ardavin C, Martinez del Hoyo G, Martin P, et al. Origin and differentiation of dendritic cells. *Trends Immunol* 2001; 22:691-700

- 252) Banchereau H, Klechevsky E, Schmitt N, et al. 700Harnedding human dendritic cell subsets to design novel vaccines. *Ann New York Acad Sciences* 2009; 1174:24-32
- 253) Klechevsky E, Morita R, Liu M, et al. Functional specializations of human epidermal Langerhans cells and CD14+ dermal dendritic cells. *Immunity* 2008; 29:497-510
- 254) Cella M, Jarrossay D, Facchetti F, et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med* 1999; 5:919-923
- 255) Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science* 1999; 284:1835-1837
- 256) Ronnblom L, Alm GV. A pivotal role for the natural interferon alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) in the pathogenesis of lupus. *J Exp Med* 2001; 194:F59-F63
- 257) Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Pasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Inv Dermatol* 2002; 119:1096-1102
- 258) Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, et al. Immunomorphologic and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996; 106:446-453
- 259) Wollenberg A, Kraft S, Oppel T, et al. Atopic dermatitis: pathogenetic mechanisms. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:530-534
- 260) Ten Kate AR. *Oral Histology. Development, structure and function.* 5th edition. Missouri: Mosby Year Book Inc; 1996
- 261) Valladeau J, Ravel o, Dezutter-Dambuyant C, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity* 2000; 12:71-81
- 262) Hunger RE, Sieling PA, Ochoa MT, et al. Langerhans cells utilize CD1a and langerin to efficiently present nonpeptide antigens to T cells. *J Clin Invest* 2004; 113:701-708
- 263) Schwarz T. *Immunology.* In *Dermatology.* Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP editors. Mosby, 2003; 67-70
- 264) Udey MC. Cadherins and Langerhans cell immunobiology. *Clin Exp Immunol* 1997; 107(suppl 1):6
- 265) Bhushan M, Cumberbatch M, Dearman RJ, et al. Tumour necrosis factor- α induced migration of human Langerhans cells: the influence of ageing. *Br J Dermatol* 2002; 146:32-40
- 266) Kripke ML, Munn CG, Jeevan A, et al. Evidence that cutaneous

- antigen-presenting cells migrate to regional lymph nodes during contact sensitization. *J Immunol* 1990; 145:2833-8
- 267) Cumberbatch M, Scott RC, Basketter DA, et al. Influence of sodium lauryl sulphate on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced lymph node activation. *Toxicology* 1993; 77:181-191
- 268) Moodycliffe AM, Kimber I, Norval M. The effect of ultraviolet B irradiation and urocanic acid isomers on dendritic cell migration. *Immunology* 1992; 77: 394-9
- 269) Geissmann F, Dieu-Nosjean MC, Dezutter C. Accumulation of immature Langerhans cells in human lymph nodes draining chronically inflamed skin. *J Exp Med* 2002; 196:417-430
- 270) Bos IR, Burkhardt A. Interepithelial cells of the oral mucosa. Light and electron microscopic observations in germfree, specific pathogen-free and conventionalized mice. *J Oral Pathol* 1980; 9:65-81
- 271) Farthing PM, Matear P, Cruchley AT. The activation of Langerhans cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19:81-5
- 272) Salto T, Honma T. Epidermal Langerhans cells, macrophages and lymphocytes after the prick test in patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcerations. *Biomed Res.* 1981; 2:2658-9
- 273) Kurihara K, Hashimoto N. The pathological significance of Langerhans cells in oral cancer. *J Oral Pathol* 1985; 14:289-98
- 274) Hasseus B, Jontell M, Bergenholtz G, et al. Langerhans cells from human oral epithelium are more effective at stimulating allogeneic T cells in vitro than Langerhans cells from skin
- 275) Vermi W, Bonecchi R, Facchetti F, et al. Recruitment of immature plasmacytoid dendritic cells (plasmacytoid monocytes) and myeloid dendritic cells in primary cutaneous melanomas. *J Pathol* 2003; 200:255-268
- 276) Goteri G, Filosa A, Mannello B, et al. Density of neoplastic lymphoid infiltrate, CD8+ T cells and CD1 α + dendritic cells in mycosis fungoides. *J Clin Pathol* 2003; 56:453-459
- 277) Bolewska J, Reibl J. T α lymphocytes, Langerhans cells and HLA-DR expression on keratinocytes in oral lesions associated with amalgam restorations. *J Oral Pathol Med* 1989;18:525-28
- 278) McCartan BE, Lamey PJ. Expression of CD1 and HLA-DR by Langerhans cells (LC) in oral lichenoid drug eruptions(LDE) and idiopathic oral lichen planus (LP). *J Oral Pathol Med* 1997; 26:176-180
- 279) Prussin C, Metcalfe. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111 (2 Suppl): S486-94.
- 280) Caughey GH. The structure and airway biology of mast cell proteinases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4:387-394

- 281) Denburg, Judah A. Allergy and allergic diseases: the new mechanisms and therapeutics. Totowa, NJ: Humana Press. 1998
- 282) Welle M. Development, significance and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukocyte Biol* 1997; 61:233-245
- 283) Weidner N, Austen KF. Ultrastructural and immunohistochemical detection of normal mast cells at multiple body sites. *J Invest Dermatol* 1991; 96:26S
- 284) Thompson HL et al. Identification of chondroitin sulfate E in human lung mast cells. *J Immunol* 1988; 140:2708
- 285) Irani AA, et al. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci US* 1986; 83:4464
- 286) Goldstein SM, et al. Protease composition of exocytosed human skin mast cell protease-proteoglycan complexes. Tryptase resides in a complex distinct from chymase and carbocypeptidase. *J Immunol* 1992; 148:2475
- 287) Schwartz LB et al. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989; 83:1551
- 288) Gruber BL, et al. Human mast cells activate fibroblasts: Tryptase is a fibrogenic factor stimulating collagen messenger ribonucleic acid synthesis and fibroblast chemotaxis. *J Immunol* 1997; 158:2310
- 289) Walls AF, et al. Granulocyte recruitment by human mast cell tryptase. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:372
- 290) Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cells, stimulation of IL-8 production and intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Immunol* 1996; 156:275
- 291) Mitzutani H, et al. Rapid and specific conversion of precursor interleukin 1 β (IL-1 β) to an active species by human mast cell chymase. *J Exp Med* 1991; 174:821
- 292) Walsh LJ, Trinchieri G, Waldorf HA, et al. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci US* 1991; 88:4220-4
- 293) Kissenpfennig AS, Henri B, Dubois C, et al. Dynamics and function of Langerhans cells in vivo: dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells. *Immunity* 2005; 22:643-654
- 294) Cumberbatch M, Dearman RJ, Griffiths CE, et al. Langerhans cell migration. 2000; 25:413-418
- 295) Bradding P, Okayama Y, Howarth PH, et al. Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. *J Immunol* 1995; 155:297-307
- 296) Rothe JM, Nowak M, Kerdel AG. The mast cell in health and disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:615-624

- 297) Weber S, Kruger-Krasagakes S, Grabbe J, et al. Mast Cells. *Int J Dermatol* 1995; 34:1-10
- 298) Bradding P. Human mast cell cytokines. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:13-19
- 299) Arm JP, Lee TH. Sulphidopeptide leukotrienes in asthma. *Clin Sci(Colch)* 1993; 84:501
- 300) Imaizumi TA, et al. Platelet activating factor. A mediator for the clinicians. *J Int Med* 1995;238:5
- 301) Plaut M, Pierce JH, Watson CJ, et al. Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of FcεRI or to calcium ionophores. *Nature* 1989; 339:64-67
- 302) Angeli V, Faveeuw C, Roye O, et al. Role of the parasite-derived prostaglandin D2 in the inhibition of epidermal Langerhans cell migration during schistosomiasis infection. *J Exp Med* 2001; 193:1135-1147
- 303) Hammad H, de Heer HJ, Soullie T, et al. Prostaglandin D2 inhibits airway dendritic cell migration and function in steady-state conditions by selective activation of the D prostanoid receptor 1. *J Immunol* 2003; 171:3936-3940
- 304) Frandji P, Tkaczyk C, Oskeritzian C, et al. Exogenous and endogenous antigens are differentially presented by mast cells to CD4+ T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1996; 26:2517-2528
- 305) Baram D, Vaday GG, Salamon P, et al. Human mast cells release metalloproteinase-9 on contact with activated T cells: juxtacrine regulation by TNF-α. *J Immunol* 2001; 167:4008-4016
- 306) Bauer O, Razin E. Mast cell-nerve interactions. *News Physiol Sci* 2000; 15:213-18
- 307) Hanneke P, van der Kleij M. Significance of conversation between mast cells and nerves *Allergy Asthma Clin Immunol* 2005; 1:65-80
- 308) Marshall JS, Bienenstock J. The role of mast cells in inflammatory reactions of the airways, skin and intestine. *Curr Op Immunol* 1994; 6:853-859
- 309) Qu Z, Liebler JM, Powers MR, et al. Mast cells are a major source of basic fibroblast growth factor in chronic inflammation and cutaneous hemangioma. *Am J Pathol* 1995; 147:564-573
- 310) Ieremia G, Raica M, Cimpean AM, et al. Morphologic and histochemical changes in the skin of patients with scleroderma. *Rom J Morph Embr* 2007; 48:361-367
- 311) Hawkins RA, Claman HN, Clark RA, et al. Increased dermal mast cell populations in progressive systemic sclerosis: a link in chronic fibrosis? *Ann Int Med* 1985; 102:182-186
- 312) Nishioka K, Kobayashi Y, Katayama I, et al. Mast cell numbers in diffuse scleroderma. *Arch Dermatol* 1987; 123:205-208

- 313) Jordana M, Befus AD, Newhouse MT, et al. Effect of histamine on proliferation of normal human adult lung fibroblasts. *Thorax* 1988; 43:552-558
- 314) Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts. *J Clin Invest* 1997; 99:1313-1321
- 315) Gruber BL. Mast cells in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5:147-153
- 316) Kischer CW, Bunce H, Shetlar MR. Mast cell analysis in hypertrophic scars, hypertrophic scars treated with pressure and mature scars. *J Invest Dermatol* 1978; 70:355-7
- 317) Ng MFY. The role of mast cells in wound healing. *Int Wound J* 2010; 7:55-61
- 318) Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, et al. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:237-46
- 319) Geha RS, Rappaport JM, Twarog FJ, et al. Increased serum immunoglobulin E levels following allogeneic bone marrow transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66:78-81
- 320) Claman HN, Spiegelberg HL. Immunoglobulin dysregulation in murine graft-vs-host disease: a hyper-IgE syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56:46-53
- 321) Kerdel FA, Soter NA, Lim HW. In vivo mediator release and degranulation of mast cells in hematoporphyrin derivative-induced phototoxicity in mice. *J Invest Dermatol* 1987; 88:277-280
- 322) Paslin AD. The porphyrias. *Int J Dermatol* 1992; 31:527-539
- 323) Kaminska R, Helisalmi P, Harvima RJ, et al. Focal dermal-epidermal separation and fibronectin cleavage in basement membrane by human mast cell tryptase. *J Invest Dermatol* 1999; 122: 501-512
- 324) Lanconi G, Ravinal RC, Silva Costa R, et al. Mast cells and transforming growth factor- β expression: a possible relationship in the development of porphyria cutanea tarda skin lesions. *Int J Dermatol* 2008; 47:575-581
- 325) Baba T, Sonozaki H, Seki K, et al. An eosinophil chemotactic factor present in blister fluids of bullous pemphigoid patients. *J Immunol* 1976; 116:112-116
- 326) D'Auria L, Pietravallo M, Cordiali-Fei P, et al. Increased tryptase and myeloperoxidase levels in blister fluids of patients with bullous pemphigoid: correlations with cytokines adhesion molecules and anti-basement membrane zone antibodies. *Exp Dermatol* 2000; 9:131-7
- 327) Arbesman CE, Wypych JI, Reisman RE, et al. IgE levels in sera of patients with pemphigus or bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1974; 110:378-381
- 328) Soter NA. Morphology of atopic eczema. *Allergy* 1989; 44(suppl):16-19
- 329) Irani AM, Sampson HA, Schwartz LB. Mast cells in atopic dermatitis. *Allergy* 1989; 44(suppl):31-34

- 330) Ring J, Thomas P. Histamine and atopic eczema. *Acta Derm Venereol (Stoch)* 1989; 144:70-77
- 331) Obara W, Kawa Y, Ra C, et al. T cells and mast cells as a major source of interleukin-13 in atopic dermatitis. *Dermatology* 2002; 205:11017
- 332) Kinet JP. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation. *Immunol Rev* 2007; 217:5-7
- 333) Ribatti D, Vacca A, Ria R, et al. Neovascularization, expression of basic fibroblast growth factor-2 and mast cells with tryptase activity increase simultaneously with pathological progression in human malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2003; 39:666-75
- 334) Wanachantatak S. Increase of mast cells and tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003; 23:195-9
- 335) Hirsch JG, Hirsch BI. Paul Ehrlich and the discovery of the eosinophil. In *The eosinophil in health and disease*, ed AAF Mahmoud, KF Austen. New York, Grune & Stratton 1980; p43
- 336) Young B, Lowe JS, Stevens A and Heath JW. *Wheater's functional histology*. 5th ed, Elsevier 2006
- 337) Simon D, Wardlaw A, Rothenberg ME. Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung and gastrointestinal tract. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:3-13
- 338) Metcalf D, Burgess A, Johnson G, et al. In vitro actions on hemopoietic cells of recombinant murine GM-CSF purified after production in *Escherichia coli*: comparison with purified native GM-CSF. *J Cell Physiol* 1986; 128 (3): 421-31
- 339) Yamaguchi Y, Suda T, Suda J, et al. Purified interleukin 5 supports the terminal differentiation and proliferation of murine eosinophilic precursors" *J Exp Med* 1988; 167 (1): 43-56
- 340) Bischoff SC, Brunner T, De Weck AL, et al. Interleukin 5 modifies histamine release and leukotriene generation by human basophils in response to diverse agonists. *J Exp Med* 1990; 172:1577
- 341) Leary AG, Ogawa M. Identification of pure and mixed basophil colonies in culture of human peripheral blood and marrow cells. *Blood* 1984; 64-78
- 342) Ugucioni M, Mackay CR, Ochensberger B, High expression of the chemokine receptor CCR3 in human blood basophils. Role in activation by eotaxin, MCP-4, and other chemokines. *J Clin Invest* 1997; 100:1137-43
- 343) Quackenbush E, Wershil B, Aguirre V, et al. Eotaxin modulates myelopoiesis and mast cell development from embryonic hematopoietic progenitors. *Blood* 1998; 92:1887-97
- 344) Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 1997; 277:2005-7

- 345) Teran LM, Mochizuki M, Bartels J, et al. Th1- and Th2-type cytokines regulate the expression and production of eotaxin and RANTES by human lung fibroblasts. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1999; 20:777-86
- 346) Terada N, Hamano N, Nomura T, et al. Interleukin-13 and tumor necrosis factor-alpha synergistically induce eotaxin production in human nasal fibroblasts. *Clin Exp Allrgy* 2000; 30:348-55
- 347) Miyamasu M, Yamaguchi M, Nakajima T, et al. Th-1 derived INF-gamma is a potent inhibitor of eotaxin synthesis in vitro. *Int Immunol* 1999; 11:100-4
- 348) Palframan RT, Collins PD, Williams TJ, et al. Eotaxin induces a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow. *Blood* 1998; 91:2240-8
- 349) Taha RA, Minshall EM, Leung DY, et al. Evidence for increased expression of eotaxin and monocyte chemotactic protein-4 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:1002-7
- 350) Honda K, Chihara J. Eosinophil activation by eotaxin-eotaxin primes the production of reactive oxygen species from eosinophils. *Allergy* 1999; 54:1262-9
- 351) Gutierrez-Ramos JC, Lloyd C, Gonzalo JA. Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions. *Immunol Today* 1999; 20:500-4
- 352) Das AM, Flowerr RJ, Perretti M. Resident mast cells are important for eotaxin-induced eosinophil accumulation in vivo. *J Leukoc Biol* 1998; 64:156-62
- 353) Rothenberg M, Hogan S (2006). The eosinophil *Annu Rev Immunol* 2006; 24 (1): 147–74.
- 354) Slifman N, Loegering D, McKean D, Gleich G (1986). Ribonuclease activity associated with human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein. *J Immunol* 1986; **137** (9): 2913–7
- 355) Zheutlin L, Ackerman S, Gleich G, et al. Stimulation of basophil and rat mast cell histamine release by eosinophil granule-derived cationic proteins. *J Immunol* 1984; 133 (4):2180–5.
- 356) Morgan R, Costello R, Durcan N, et al. Diverse effects of eosinophil cationic granule proteins on IMR-32 nerve cell signaling and survival. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33 (2): 169–77.
- 357) Rohrbach MS, Wheatley CL, Slifman NR, et al. Activation of platelets by eosinophil granule proteins. *J Exp Med* 1990;172:1271
- 358) Young J, Peterson C, Venge P, et al. Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature* 1986; 321:613–6
- 359) Venge P, Byström J, Carlson M, et al. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (9): 1172–86

- 360) Foster EL, Simpson EL, Fredrikson LJ, et al. Eosinophils increase neuron branching in human and murine skin and in vitro. *Plos One* 2011; 6:e22029
- 361) Stander S, Raap U, Weisshaar E, et al. Pathogenesis of pruritus. *JDDG* 2011; 6:1610/0906
- 362) Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, et al. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; 17:8003
- 363) Raap U, Wedi B, Kaap A, et al. Pruritus and Urticaria. *Hautarzt* 2010; 61:737-42
- 364) Johansson O, Liang Y, Marcusson JA, et al. Eosinophil cationic protein-and eosinophil-derived neurotoxin/eosinophil protein X-immunoreactive eosinophils in prurigo nodularis. *Arch Dermatol Res* 2000; 292:371-8
- 365) Todd R, Donoff BR, Chiang T. The eosinophil as a cellular source of transforming growth factor alpha in healing cutaneous wounds. *Am J Pathol* 1991; 138:1307
- 366) Lowe D, Jorizzo J, Hutt MSR. Tumor associated eosinophilia, a review. *J Clin Pathol* 1981; 34:1343
- 367) Haitley S, Saraswathi TR. Pathophysiology of Langerhans cells. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012; 16:239-244
- 368) Korting GW, Heindorff G. Coexistence of transitory acantholytic dermatosis with lichen planus of the oral mucosa. *Aktuel Dermatol* 1977; 3:159-163
- 369) Weller PF. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83:2759
- 370) Seminario C, Gleich GJ. Role of the eosinophil in asthma. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:860
- 371) Bandeira-Melo C, Bozza P, Weller P. The cellular biology of eosinophil eicosanoid formation and function. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (3): 393–400
- 372) Nakanishi, Kenji. Basophils as APC in Th2 response in allergic inflammation and parasite infection. *Current Opinion in Immunology* 2010; 22 (6): 814–820.
- 373) Falcone FH, Haas H, Gibbs Bf. The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. *Blood* 2000; 96:4028-38
- 374) Voehringer D. *Trends in Parasitology*. 2009
- 375) Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity* 2008; 28:581-9
- 376) Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S73-80
- 377) Arock M, Merle-Beral H, Dugas B, et al. IL-4 release by human leukemic and activated normal basophils. *J Immunol* 1993; 151:1441-7
- 378) Li H, Sim TC, Alam R. IL-13 released by and localized in human basophils *J Immunol* 1996; 156:4833-38

- 379) Sokol CL, et al. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat Immunol* 2009; 10:713-20
- 380) Perrigue JG, et al. MHC class II-dependent basophil-CD4+ T cell interactions promote Th2 cytokine-dependent immunity. *Nat Immunol* 2009; 10:697-705
- 381) Tang H, Cao W, Kasturi SP, et al. The T helper type 2 response to cysteine proteases requires dendritic cell-basophil cooperation via ROS-mediated signaling. *Nat Immunol* 2010; 11:608-17
- 382) Mochizuki M, Bartels J, Mallet AI, et al. IL-4 induces eotaxin: a possible mechanism of selective eosinophil recruitment in helminth infection and atopy. *J Immunol* 1998; 160:60-8
- 383) Ito Y, Satoh T, Takayama K, et al. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011; 66:1107-13
- 384) Mukai K, Matsuoka K, et al. Basophils Play a Critical Role in the Development of IgE-Mediated Chronic Allergic Inflammation Independently of T Cells and Mast cells. *Immunity* 2005; 23:191-202