



## Μη Αυτοάνοσες Ακανθολυτικές Δερματοπάθειες

Καλλιόπη Αθανασούλα, Αριστείδης Βαϊόπουλος, Αλέξανδρος Στρατηγός

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

## Non-Autoimmune acantholytic dermatoses

Kalliopi Athanasoula, Aristeidis Vaiopoulos, Alexander Stratigos

1st Department of Dermatology and Venerology, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Andreas Syggros" Hospital

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μη αυτοάνοσες ακανθολυτικές δερματοπάθειες αποτελούν ετερογενή ομάδα σπάνιων νοσημάτων με κοινό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό την ακανθόλυση, δηλαδή τη λύση των διακυττάρων συνδέσεων μεταξύ κερατινοκυττάρων, χωρίς παρουσία αυτοαντισωμάτων ή θετικό άμεσο ανοσοφθορισμό. Κύριες οντότητες είναι η νόσος Hailey–Hailey, η νόσος Darier και η νόσος Grover. Τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από χρόνια, υποτροπιάζουσα πορεία και σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής.

Κοινό στοιχείο των ακανθολυτικών δερματοπαθειών αποτελεί η διαταραχή μορίων προσκόλλησης και δεσμοσωμάτων. Κεντρικός παθογενετικός μηχανισμός στη νόσο Hailey–Hailey και στη νόσο Darier αποτελεί η διαταραχή της ομοιόστασης του ενδοκυττάρου ασβεστίου, η οποία επηρεάζει τη λειτουργία των δεσμοσωμάτων και τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Οι στενοσύνδεσμοι συμμετέχουν επίσης στην παθογένεια, με αυξημένη έκφραση των claudin-1 και claudin-4, πιθανώς ως αντισταθμιστικό μηχανισμό έναντι της βλάβης του φραγμού. Η χρόνια διαταραχή του φραγμού ευνοεί τον μικροβιακό αποικισμό και τις υποτροπές. Η νόσος Grover αποτελεί επίκτητη δερματοπάθεια με ασαφή αιτιολογία και ιστολογικές ομοιότητες με τη νόσο Darier.

Η κλινική εικόνα των ακανθολυτικών δερματοπαθειών ποικίλει καθώς υπάρχουν ήπιες μορφές αλλά και γενικευμένες, ανθεκτικές στη θεραπεία μορφές. Συχνή είναι η εμφάνιση δευτεροπαθών λοιμώξεων. Η πορεία των ασθενών είναι χρόνια εμφανίζοντας εξάρσεις και υφέσεις.

Η θεραπεία των νοσημάτων είναι κυρίως συμπτωματική, με τοπικά και συστηματικά σκευάσματα, ενώ νεότερες στοχευμένες θεραπείες χρησιμοποιούνται σε ανθεκτικές περιπτώσεις. Η βαθύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών αναμένεται να συμβάλει στην ανάπτυξη αποτελεσματικότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ακανθολυτικές δερματοπάθειες, Hailey-Hailey, Darier, Grover

### ABSTRACT

Non-autoimmune acantholytic dermatoses comprise a heterogeneous group of rare disorders characterized by the common histopathological feature of acantholysis, defined as the loss of intercellular connections between keratinocytes, in the absence of autoantibodies or positive direct immunofluorescence. The main entities include Hailey–Hailey disease, Darier disease, and Grover disease. These conditions are characterized by a chronic, relapsing course and are associated with significant impairment in quality of life.

A common feature of acantholytic dermatoses is the disruption of adhesion molecules and desmosomes. A central pathogenic mechanism in both Hailey–Hailey disease and Darier disease is the disturbance of intracellu-

lar calcium homeostasis, which affects desmosomal function and keratinocyte differentiation. Tight junctions also participate in the pathogenesis, with increased expression of claudin-1 and claudin-4, possibly as a compensatory response to barrier damage. Chronic barrier dysfunction promotes microbial colonization and recurrent disease flares. Grover disease represents an acquired skin condition with unclear etiology and histological similarities to Darier disease.

The clinical presentation of acantholytic dermatoses varies widely, ranging from mild forms to generalized, treatment-resistant disease. Secondary infections are common. The clinical course is chronic, with alternating exacerbations and remissions.

Management is mainly symptomatic, including topical and systemic therapies, while newer targeted treatments are used in refractory cases. A deeper understanding of the underlying molecular mechanisms is expected to contribute to the development of more effective therapeutic strategies.

**KEYWORDS:** acantholytic dermatoses, Hailey-Hailey, Darier, Grover

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μη αυτοάνοσες ακανθολυτικές δερματοπάθειες αποτελούν μια ετερογενή ομάδα σπάνιων νοσημάτων, με κοινό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό την ακανθόλυση, δηλαδή τη λύση των διακυττάρων συνδέσεων μεταξύ των κερατινοκυττάρων. Σε αντίθεση με τις αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες, όπως η πέμφιγα, στις παθήσεις αυτές δεν ανιχνεύονται αυτοαντισώματα έναντι δεσμοσωμικών πρωτεϊνών και ο άμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικός. Οι κυριότερες οντότητες της ομάδας περιλαμβάνουν τη νόσο Hailey-Hailey, τη νόσο Darier και τη νόσο Grover.

Η κλινική σημασία των νοσημάτων αυτών έγκειται στην χρόνια και υποτροπιάζουσα πορεία τους, καθώς και στη σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Άλγος, κνησμός, δύσοσμες διαβρώσεις, καθώς και συχνές επιλοιμώξεις αποτελούν συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις. Παράλληλα, η απουσία αιτιολογικής θεραπείας καθιστά επιτακτική την ανάγκη κατανόησης των παθογενετικών μηχανισμών, ώστε να αναπτυχθούν στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

## ΚΟΙΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Στην παθογένεια των μη αυτοάνοσων ακανθολυτικών δερματοπαθειών εμπλέκονται διαφορετικοί μηχανισμοί. Κεντρικός παθογενετικός άξονας αποτελεί η διαταραχή μορίων προσκόλλησης και δεσμοσωμάτων. Στη νόσο Hailey-Hailey και τη νόσο Darier παρατηρείται διαταραχή της ομοιόστασης του ενδοκυτταρίου ασβεστίου. Το  $Ca^{2+}$  αποτελεί βασικό ρυθμιστή της διαφοροποίησης, της προσκόλλησης και της κινητικότητας των κερατινοκυττάρων, καθώς και της λει-

τουργικότητας των δεσμοσωμάτων. Η φυσιολογική διαβάθμιση της συγκέντρωσης του ασβεστίου μεταξύ των επιδερμικών στιβάδων είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ακεραιότητας του επιδερμικού φραγμού<sup>1-3</sup>.

Η ανάλυση του μεταγραφώματος στη νόσο Hailey-Hailey και στη νόσο Darier έχουν αναδείξει τη μειωμένη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την κυτταρική προσκόλληση και την οργάνωση του κυτταροσκελετού της ακτίνης, καθώς και την αυξημένη ενεργοποίηση μονοπατιών διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων. Ιδιαίτερη σημασία έχει η μειωμένη ενεργότητα του μεταγραφικού παράγοντα Serum response factor/monomer-sensing myocardin-related transcription factor (SRF/MRTF), ο οποίος ρυθμίζει την οργάνωση των ινιδίων ακτίνης και τη σταθερότητα των διακυττάρων συνδέσεων. Επιπλέον σημαντικός είναι και ο ρόλος των στενοσυνδέσμων στις ακανθολυτικές δερματοπάθειες. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση των claudin-1 και claudin-4. Οι claudins αποτελούν κεντρικό στοιχείο των στενοσυνδέσμων, οι οποίοι διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας και της λειτουργικότητας του επιδερμικού φραγμού. Οι claudins, ιδίως η claudin 1, είναι μειωμένες στην αποπική δερματίτιδα. Ωστόσο, σε ορισμένες ακανθολυτικές δερματοπάθειες παρατηρείται αυξημένη έκφραση τους, πιθανώς αντισταθμιστικά λόγω διαταραχής του επιδερμικού φραγμού<sup>4,5</sup>.

Σε ανοσολογικό επίπεδο, παρατηρείται ήπια ενεργοποίηση των Th1 και Th17 αποκρίσεων, με αυξημένη έκφραση IL-17 και IL-23, χωρίς συμμετοχή της Th2 οδού<sup>6</sup>. Η χρόνια φλεγμονή θεωρείται δευτεροπαθής της βλάβης του επιδερμικού φραγμού και της μικροβιακής αποίκησης.

## ΝΟΣΟΣ HAILEY–HAILEY (ΚΑΛΟΗΘΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΠΕΜΦΙΓΑ)

### Αιτιοπαθογένεια

Η νόσος Hailey–Hailey είναι σπάνια αυτοσωματική επικρατούσα γενοδερματοπάθεια που οφείλεται σε ετερόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου *ATP2C1*, το οποίο κωδικοποιεί την αντλία  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  hSPCA1 (Human Secretory Pathway-ATPase 1) της συσκευής Golgi<sup>7–9</sup>. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 180 μεταλλάξεις (missense, nonsense, frameshift, splice-site), με αποτέλεσμα απλοανεπάρκεια της hSPCA1<sup>10</sup>.

Η μειωμένη λειτουργικότητα της αντλίας οδηγεί επί βλαπτικού ερεθίσματος σε διαταραχή της ενδοκυττάριας διαβάθμισης του ασβεστίου, ιδιαίτερα στη συσκευή Golgi, γεγονός που επηρεάζει την ακεραιότητα των δεσμοσωμάτων και έχει ως τελικό αποτέλεσμα την ακανθόλυση<sup>11</sup>.

### Κλινική εικόνα

Η νόσος εμφανίζεται συνήθως στο τέλος της εφηβείας ή μεταξύ της τρίτης και τέταρτης δεκαετίας. Χαρακτηρίζεται από χαλαρές φυσαλίδες, διαβρώσεις και εξιδρωματικές, συχνά δύσοσμες πλάκες, κυρίως στις παρατριμματικές και καμπτικές περιοχές. Χαρακτηριστικές είναι οι επιμήκεις λευκές ταινίες στους όνυχες, οι οποίες ανευρίσκονται στο 70% των ασθενών. Η συμμετοχή των βλεννογόνων είναι σπάνια. Έχουν αναφερθεί εντοπισμένες ή γραμμικές τμηματικές μορφές της νόσου. Πολύ σπάνια, τμηματικές βλάβες μπορεί να εμφανιστούν σε μικρή ηλικία σε ασθενείς που αργότερα αναπτύσσουν τυπικές, συμμετρικές βλάβες<sup>12</sup>.

### Πορεία – Πρόγνωση

Η πορεία είναι χρόνια και υποτροπιάζουσα, με εξάρσεις που πυροδοτούνται από εφίδρωση, τριβή, υπερϊώδη ακτινοβολία και δερματικές λοιμώξεις. Οι ασθενείς έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης, επηρεάζεται όμως σημαντικά η ποιότητα ζωής τους. Οι βλάβες εμφανίζουν συχνά μικροβιακό αποικισμό και η νόσος επιπλέκεται από την εμφάνιση δευτεροπαθών μυκητιασικών και βακτηριακών λοιμώξεων, καθιστώντας αναγκαία τη λήψη καλλιέργειας επί εξάρσεων. Επιπλέον έχει περιγραφεί η εμφάνιση πλακώδους καρκίνου του δέρματος στην γεννητική και περιγεννητική περιοχή ασθενών με νόσο Hailey–Hailey. Η χρόνια βλάβη του επιδερμικού φραγμού ενδέχεται να ευνοεί την παρουσία ογκογόνων HPV στελεχών. Ωστόσο σε μοντέλα ποντικού με *ATP2C1* μετάλλαξη έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη καρκίνου ακόμα και σε δέρμα ελεύθερο βλαβών<sup>13</sup>.

### Διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα, στο θετικό οικογενειακό ιστορικό καθώς και στην ιστολογική εικόνα. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικός. Υπάρχει διαθέσιμος μοριακός έλεγχος σε δείγμα περιφερικού αίματος ασθενών για τον εντοπισμό των υπεύθυνων DNA μεταλλάξεων στο γονίδιο *ATP2C1*, ο οποίος ωστόσο χρησιμοποιείται κυρίως στη γενετική συμβουλευτική και όχι τόσο στη διάγνωση<sup>13</sup>.

### Ιστολογική εικόνα

Ιστολογικά παρατηρείται ακανθόλυση με παρουσία ενδοεπιδερμικών σχισμών και τη χαρακτηριστική εικόνα «σαθρού τοίχου από πλίνθους» καθώς και φυσαλίδες και πομφόλυγες. Επιπρόσθετα στο υλικό της βιοψίας ανευρίσκεται ήπια δυσκεράτωση και αραιή περιαγγειακή φλεγμονώδης διήθηση. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικός, γεγονός που βοηθά στη διαφορική διάγνωση από την πέμφιγα<sup>13</sup>.

### Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της νόσου Hailey–Hailey περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων. Η νόσος Darier αποτελεί σημαντική διαγνωστική πρόκληση, ιδίως όταν εντοπίζεται στις καμπτικές επιφάνειες. Η παρουσία βλαβών στις σμηγματορροϊκές περιοχές, σε συνδυασμό με τη χαρακτηριστική ονυχοδυστροφία, καθώς και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα εκτεταμένης ακανθόλυσης και δυσκεράτωσης, συμβάλλουν στη διάγνωση. Η βλαστική πέμφιγα διαφοροδιαγιγνώσκεται με βάση τον θετικό άμεσο ανοσοφθορισμό. Η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα εντοπίζεται συνήθως σε χαρακτηριστικές περιοχές, όπως τα φρύδια και οι ρινοπαραρρινικές αύλακες. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται επίσης το παράτριμμα και η δερματική καντιντίαση. Η ανάστροφη ψωρίαση μπορεί να διακριθεί από την παρουσία βλαβών και σε μη καμπτικές περιοχές, όπως ο ομφαλός, καθώς και από πιθανή συνύπαρξη ψωριασικών αλλοιώσεων των ονύχων, όπως τα βοθρία. Τέλος, η νόσος Galli–Galli, μια σπάνια αυτοσωμική επικρατούσα διαταραχή, χαρακτηρίζεται από δικτυωτή υπερμελάγχρωση και υπερκερατωσικές βλατιδώδεις βλάβες, κυρίως στις μεγάλες καμπτικές επιφάνειες<sup>13</sup>.

### Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει γενικά μέτρα όπως η μείωση του σωματικού βάρους, ο χαλαρός ρουχισμός και η χρήση αντισηπτικών καθαριστικών

που στοχεύουν στη μείωση της εφίδρωσης, της τριβής και του βακτηριακού αποικισμού στις πιο συχνά προβαλλόμενες περιοχές. Στις ήπιες κλινικές μορφές κεντρικό ρόλο έχει η τοπική θεραπεία και περιλαμβάνει τοπικά κορτικοστεροειδή, αντιμικροβιακά και αναστολείς καλσινευρίνης. Ασθενείς με συχνές εξάρσεις εξαιτίας σοβαρού μικροβιακού φορτίου πιθανά να χρειάζονται συστηματική θεραπεία με από του στόματος αντιμυκητιασικά και αντιβιοτικά βάση αντιβιογράμματος. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί ενδοβλαβικές εγχύσεις με αλλαντική τοξίνη τύπου A (ίδια τεχνική με την υπεριδρωσία), συστηματικά ανοσοκατασταλτικά όπως η κυκλοσπορίνη και η μεθοτρεξάτη, ρετινοειδή, δαψόνη συστηματικά κορτικοστεροειδή καθώς και νεότερες στοχευμένες θεραπείες, όπως οι αντι-TNF παράγοντες, η απρεμιλάστη, το dupilumab και οι JAK-αναστολείς, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>14–24</sup>. Στη διεθνή βιβλιογραφία περιγράφονται αναφορές περιστατικών επιτυχούς αντιμετώπισης ασθενών με νόσο Hailey–Hailey με από του στόματος διάλυμα χλωριούχου μαγνησίου και του ανταγωνιστή οπιοειδών ναλτρεξόνης. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ποικίλες επεμβατικές θεραπείες όπως χειρουργική αφαίρεση βλαβών, laser, δερμοαπόξεση, φωτοδυναμική θεραπεία και ακτινοθεραπεία με μακρό χρόνο επούλωσης, άλγος, ουλές, και χωρίς βέβαιο μακροχρόνιο όφελος για τον ασθενή<sup>15</sup>.

## ΝΟΣΟΣ DARIER (ΘΥΛΑΚΙΚΗ ΔΥΣΚΕΡΑΤΩΣΗ)

### Αιτιοπαθογένεια

Η νόσος Darier είναι σπάνια γενοδερματοπάθεια με επιπολασμό 1–4/100.000. Κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *ATP2A2*, το οποίο κωδικοποιεί την ATPάση Sarcoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2 (SERCA2) του ενδοπλασματικού δικτύου. Έχουν ανευρεθεί σχεδόν 300 κληρονομούμενες και σποραδικές μεταλλάξεις του *ATP2A2*. Η έκφραση της ATPάσης SERCA2 παρατηρείται σε όλους τους ιστούς. Τα κερατινοκύτταρα είναι ωστόσο ευπαθή στην έλλειψη SERCA2 και SERCA2 απλοανεπάρκεια, λόγω έλλειψης της αντιρροπιστικής δράσης της SERCA3.

Η SERCA2 αποτελεί ATPάση του ενδοπλασματικού δικτύου και είναι υπεύθυνη για την ενεργό μεταφορά ιόντων ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ ) από το κυτταρόπλασμα στον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου, συμβάλλοντας στη διατήρηση χαμηλής κυτταροπλασματικής συγκέντρωσης  $Ca^{2+}$ . Μεταλλάξεις του γονιδίου *ATP2A2* οδηγούν σε δυσλειτουργία της SERCA2, με επακόλουθη διαταραχή της υδρόλυσης της ATP και

της ενδοκυττάριας μεταφοράς του  $Ca^{2+}$ . Η διαταραχή αυτή επηρεάζει τη  $Ca^{2+}$ -εξαρτώμενη σύνθεση και λειτουργία πρωτεϊνών που συμμετέχουν στις διακυταρικές συνδέσεις και στα δεσμοσώματα. Παράλληλα, παρατηρείται συσσώρευση παθολογικής, αδιάλυτης ATPάσης, η οποία δεν αποδομείται επαρκώς από τα πρωτεασώματα, προκαλώντας stress του ενδοπλασματικού δικτύου και ενεργοποίηση μηχανισμών απόπτωσης<sup>25,26</sup>. Σε μοριακό επίπεδο, ενεργοποιούνται τα μονοπάτια PKC και MAPK–ERK, ενώ ανοσολογικά παρατηρείται αυξημένη έκφραση των αξόνων IL-17/IL-23 και ενίσχυση της Th17 ανοσιακής απάντησης<sup>27,28</sup>. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί διαταραχές του δερματικού μικροβιώματος, με μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας και σχετική αύξηση των *Staphylococcus*, *Streptococcus* και *Corynebacterium*, καθώς και μείωση του *Cutibacterium*<sup>29,30</sup>.

### Κλινική εικόνα

Η νόσος Darier χαρακτηρίζεται από μεγάλη κλινική ετερογένεια. Μέλη των ίδιων οικογενειών με ταυτόσημες *ATP2A2* παραλλαγές μπορεί να έχουν σημαντικές διαφορές στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου καθώς φαίνεται να εμπλέκονται άλλοι γενετικοί ή/και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση συγκεκριμένου γενότυπου με φαινότυπο, με εξαίρεση τη μυρμηκιδώδη ακροκεράτωση του Horf που προκαλείται από συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο εξώνιο 14 και τις σοβαρές νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις της νόσου που προκαλούνται από μεταλλάξεις στην S4-M4 περιοχή της πρωτεϊνικής αντλίας. Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως στην παιδική ή εφηβική ηλικία με αιχμή την περίοδο της εφηβείας με υπερκερατωσικές, σαρκόχρωμες ή καφεόχρωμες, συχνά εφελκιδωποιημένες βλατίδες στις σημηματορροϊκές περιοχές, οι οποίες συρρέουν σε θηλωματώδεις πλάκες. Η προσβολή των παρατραχηλικών περιοχών είναι συχνή. Στις παλάμες ανευρίσκονται κυρίως βοθρία, στικτές υπερκερατώσεις καθώς και παλαμοπελματιαία κερατοδερμία. Συχνή είναι η συμμετοχή των ονύχων με παθογνωμονικά σημεία την εναλλαγή λευκών και ερυθρών επιμήκων ταινιών και τις εγκοπές σε σχήμα V στο περιφερικό ελεύθερο άκρο της ονυχιαίας πλάκας καθώς και η προσβολή των βλεννογόνων, κυρίως του στοματικού. Επιπλέον είναι δυνατή και η προσβολή των οφθαλμών με βλάβες κυρίως στο πρόσθιο χείλος των βλεφάρων, βλεφαρίτιδα και ξηροφθαλμία. Κλινικές παραλλαγές της νόσου αποτελούν οι τμηματικές ή γραμμικές μορφές της νόσου (βλατίδες που ακολουθούν τις γραμμές Blaschko), η αιμορραγική νόσος Darier των άκρων (αιμορραγικές βλατίδες και φυσαλίδες στα άκρα) και η μυρμηκιδώδη ακροκεράτωση

του Horf (επίπεδες βλατίδες στο χρώμα του δέρματος στις πλάγιες επιφάνειες παλαμών και πελμάτων, παλαμοπελματιαία βοθρία και στικτή κεράτωση)<sup>31-33</sup>.

### Ιστολογική εικόνα

Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από εστιακή ακανθόλυση με παρουσία στρογγυλών κερατινοκυττάρων και διαχωρισμό υπερβασικά καθώς και από εστιακή δυσκεράτωση λόγω απόπτωσης των κερατινοκυττάρων. Ανευρίσκονται δύο τύποι δυσκερατωσικών κυττάρων, τα «στρογγυλά σωματία» (corp ronds), τα οποία αποτελούν ηωσινόφιλα, ακανθολυτικά ευμεγέθη κερατινοκύτταρα με έκκεντρους, πυκνωτικούς πυρήνες και οι «κόκκοι» (grains), οι οποίοι ανευρίσκονται κυρίως στην κεράτινη στιβάδα και είναι μικρά ωοειδή κύτταρα με έντονα ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα, επιμηκυμένους πυρήνες, με σχήμα πούρου<sup>31,33</sup>.

### Πορεία - πρόγνωση

Η νόσος Darier χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό προσδόκιμο ζωής, ωστόσο συνοδεύεται από σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η πορεία είναι χρόνια, με συχνές υποτροπές και εξάρσεις που εμφανίζονται συνήθως άμεσα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Παράγοντες που πυροδοτούν ή επιδεινώνουν τη νόσο περιλαμβάνουν τη ζέστη, την εφίδρωση και την τριβή, καθώς και εμβολιασμούς και λοιμώξεις. Επιπλέον, έχουν ενοχοποιηθεί συγκεκριμένα φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως τα άλατα λιθίου, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου και η ιντερφερόνη βήτα-1α. Συχνές είναι οι δευτεροπαθείς επιμολύνσεις από βακτήρια (κυρίως στελέχη *Staphylococcus*), μύκητες, καθώς και η εμφάνιση ερπητικού εκζέματος. Στις εξωδερματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται οφθαλμικές επιπλοκές, όπως χρόνια βλεφαρίτιδα, έλκη κερατοειδούς και υποτροπιάζουσα ερπητική κερατίτιδα. Η νόσος έχει επίσης συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα νευροψυχιατρικών διαταραχών, όπως διαταραχές διάθεσης, σχιζοφρένεια και διπολική διαταραχή, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Δεδομένου του αυτοσωμικού επικρατούντος τρόπου κληρονομικότητας, κάθε ασθενής με νόσο Darier έχει 50% πιθανότητα να μεταδώσει τη νόσο στους απογόνους του, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη γενετική συμβουλευτική<sup>29,31,33</sup>.

### Διαφορική διάγνωση

Στη διαφορική διάγνωση της νόσου Darier περιλαμβάνονται η σηγγατορροϊκή δερματίτιδα η νόσος Hailey-

Hailey, το σύνδρομο Grover και η νόσος Gougerot-Carteaud (Συρρέουσα και Δικτυωτή Θηλωμάτωση)<sup>33</sup>.

### Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου Darier αποτελεί πρόκληση καθώς δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία. Στόχος αποτελεί η βελτίωση της κλινικής εικόνας και των συμπτωμάτων καθώς και η πρόληψη και θεραπεία των λοιμώξεων. Η θεραπεία περιλαμβάνει γενικά μέτρα όπως η χρήση κατάλληλου ρουχισμού, η αποφυγή ηλιοέκθεσης και ζέστης, η καθημερινή τοπική χρήση ενυδατικών και κερατολυτικών σκευασμάτων (ουρία, γαλακτικό οξύ) καθώς και η χρήση αντισηπτικών σαπουνιών ή sprays με chlorhexidine gluconate ή bleach baths και στυπτικά σκευάσματα (πχ οξικό αλουμίνιο). Σε ήπια ή εντοπισμένη νόσο συστήνεται η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών με ή χωρίς τοπικό αντιβιοτικό και τοπικά ρετινοειδή, ενώ στις πτυχές η χρήση τοπικών αναστολέων καλσινευρίνης. Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί η τοπική 5-FU, η γέλη δικλοφενάκης 3%, η χαμηλή δόση από του στόματος ναλτεξόνης καθώς και επεμβατικές θεραπείες όπως η χειρουργική αφαίρεση τα laser (carbon dioxide, erbium και pulsed dye), η δερμοαπόξεση, η φωτοδυναμική θεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Σε σοβαρή ή γενικευμένη νόσο χρησιμοποιούνται συστηματικά ρετινοειδή σε αρχική χαμηλή δόση και σταδιακή αύξηση. Επιπλέον εναλλακτικά συστήνεται η χορήγηση δοξουκλίνης, το χλωριούχο μαγνήσιο και η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ενώ καίριας σημασίας είναι και η θεραπεία των δευτερογενών λοιμώξεων<sup>25,31</sup>. Νεότερες θεραπείες, όπως αναστολείς IL-4/IL-13, IL-17, IL-23, JAK-αναστολείς και η απρεμιλάστη, έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε αναφορές περιστατικών και μικρές σειρές ασθενών<sup>28,34-37</sup>. Λόγω της εμπλοκής του MAPK/ERK μονοπατιού στην παθογένεια της νόσου, στοχευμένοι αναστολείς όπως το trametinib, βρίσκονται υπό διερεύνηση<sup>38</sup>.

### ΝΟΣΟΣ GROVER (ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΑΚΑΝΘΟΛΥΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ)

Η νόσος Grover αποτελεί επίκτητη ακανθολυτική δερματοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας και επιπολασμού, που εμφανίζεται κυρίως σε λευκούς άνδρες στην 5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής και αργότερα. Η νόσος είναι δύο φορές συχνότερη στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Στους εκλυτικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η ζέστη, η εφίδρωση, ο ήλιος, η ιονίζουσα ακτινοβολία, η παρατεταμένη κατάκλιση, η χρόνια



νεφρική ανεπάρκεια και η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων. Η νόσος έχει επιπλέον συσχετισθεί με ορισμένα φάρμακα (ribavirin, cetuximab, BRAF inhibitors, immune checkpoint inhibitors), συνυπάρχουσες δερματοπάθειες (ατοπική δερματίτιδα, δερματίτιδα εξ επαφής και ξηροδερμία), γαγγραινώδες πυόδερμα, βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις και κακοήθειες.

## Αιτιοπαθογένεια

Η νόσος Grover είναι αγνώστου αιτιολογίας, εμφανίζει όμως σημαντικές ιστολογικές ομοιότητες με τη νόσο Darier, χωρίς ωστόσο να μοιράζεται το ίδιο γενετικό υπόβαθρο. Σε μελέτη 15 ασθενών με νόσο Grover, ανιχνεύθηκαν παραλλαγές του γονιδίου ATP2A2 εντός των βλαβών, όχι όμως στο παρακείμενο υγιές δέρμα, γεγονός που υποδηλώνει πιθανό σωματικό μωσαϊκισμό ή δευτερογενείς μεταβολές<sup>1,6</sup>. Έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με απόφραξη των εκκρινών ιδρωτοποιών αδένων, εύρημα που συνάδει με τη συχνή συσχέτισή της με αυξημένη εφίδρωση, είτε λόγω υψηλής θερμοκρασίας είτε λόγω παρατεταμένης κατάκλισης. Ωστόσο, τα δεδομένα της βιβλιογραφίας παραμένουν αντιφατικά. Εναλλακτικά, έχει προταθεί ότι η νόσος εκδηλώνεται όταν το ξηρό δέρμα εκτίθεται σε ψυχρό και ξηρό περιβάλλον, γεγονός που ενισχύεται από επιδημιολογικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η διάγνωση της νόσου Grover είναι περίπου τέσσερις φορές συχνότερη κατά τους χειμερινούς μήνες σε σύγκριση με τους θερινούς. Σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται το μονοπάτι ERK να υπερεκφράζεται στα κερατινοκύτταρα ασθενών με νόσο Grover οδηγώντας σε διαταραγμένη λειτουργία των διακυττάρων συνδέσμων<sup>39,40</sup>.

Κλινικά χαρακτηρίζεται από έντονα κνησμώνες ερυθρηματώδεις βλατίδες ή σπανιότερα βλατιδοφυσαλίδες στην κεντρική περιοχή του θώρακα. Έχουν αναφερθεί εκτεταμένες και άτυπες μορφές συνήθως σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας, πρόσφατης χημειοθεραπείας ή μεταμόσχευσης οργάνου. Η κλινική

πορεία της νόσου είναι ποικίλη καθώς μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενη, να εμφανίζει περιοδικές διακυμάνσεις ή να είναι εμμένουσα και ανθεκτική στη θεραπεία. Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα και στην ανεύρεση ακανθόλυσης στο ιστολογικό παρασκεύασμα. Στη διαφορική διάγνωση συμπεριλαμβάνονται η νόσος Darier, η νόσος Hailey-Hailey, νοσήματα της ομάδας της πέμφιγας και η νόσος Gali-Gali. Η θεραπεία είναι κυρίως συμπτωματική και περιλαμβάνει την αποφυγή εκλυτικών παραγόντων και την χρήση ενυδατικών και μαλακτικών σκευασμάτων ενώ για τον έλεγχο του κνησμού χρησιμοποιούνται αντισταμινικά. Αρχικά συστήνεται η χρήση ισχυρών τοπικών κορτικοστεροειδών και επί αποτυχίας η τοπική εφαρμογή αναλόγων βιταμίνης D3 μόνα ή σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή. Επί μη ανταπόκρισης προτείνεται η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών η ρετινοειδών. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί βιολογικοί παράγοντες όπως το dupilumab και το etanercept, η φωτοθεραπεία και η φωτοδυναμική θεραπεία<sup>40</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι μη αυτοάνοσες ακανθολυτικές δερματοπάθειες αποτελούν ομάδα νοσημάτων με διαφορετική παθογένεια τα οποία μοιράζονται όμως κοινά παθογενετικά μονοπάτια με κοινό στοιχείο την ακανθόλυση και τη διαταραχή του επιδερμικού φραγμού. Τα νοσήματα αυτά αποτελούν σημαντική διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση καθώς παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στην κλινική εικόνα και δεν υπάρχουν ικανοποιητικές θεραπείες. Η κοινή παθογενετική βάση που σχετίζεται με τη διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου και του επιδερμικού φραγμού προσφέρει νέες προοπτικές για στοχευμένες θεραπείες. Η περαιτέρω κατανόηση των παθογενετικών/μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται σε κάθε νόσο αναμένεται να βελτιώσει ουσιαστικά τη διαχείριση των ασθενών στο μέλλον.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Powell J, Sakuntabhai A, James M, Burge S, Hovnanian A. 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.
- Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca<sup>2+</sup> pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999;21:271-7.
- Sudbrak R, Brown J, Dobson-Stone C, et al. Hailey-Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca(2+) pump. *Hum Mol Genet* 2000;9:1131-40.
- Raiko L, Siljamäki E, Mahoney MG, et al. Hailey-Hailey disease and tight junctions: Claudins 1 and 4 are regulated by ATP2C1 gene encoding Ca(2+)/Mn(2+) ATPase SPCA1 in cultured keratinocytes. *Exp Dermatol* 2012;21:586-91.
- Bui CM, Vuong HG, Le M-K, et al. Claudin-4 Upregulation in Acantholytic and Autoimmune-Mediated Bullous Disorders. *Dermatopathology (Basel)* 2023;11:1-7.
- Roth-Carter QR, Burks HE, Ren Z, et al. Transcriptional profiling of rare

- acantholytic disorders suggests common mechanisms of pathogenesis. *JCI Insight* 2023;8:e168955.
7. Hu Z, Bonifas JM, Beech J, et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet* 2000;24:61–5.
  8. Manca S, Magrelli A, Cialfi S, et al. Oxidative stress activation of miR-125b is part of the molecular switch for Hailey-Hailey disease manifestation. *Exp Dermatol* 2011;20:932–7.
  9. Xu Z, Zhang L, Xiao Y, et al. A case of Hailey-Hailey disease in an infant with a new ATP2C1 gene mutation. *Pediatr Dermatol* 2011;28:165–8.
  10. Wang Z, Li L, Sun L, et al. Review of 52 cases with Hailey-Hailey disease identified 25 novel mutations in Chinese Han population. *J Dermatol* 2019;46:1024–6.
  11. Sardana K, Bansal A, Muddebihal A, Khurana A. Therapeutic agents for Hailey-Hailey disease: A narrative review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2025;91:462–9.
  12. Kumar R, Zawar V. Longitudinal leukonychia in Hailey-Hailey Disease: a sign not to be missed. *Dermatol Online J* 2008;14:17.
  13. <https://www.uptodate.com/contents/hailey-hailey-disease-benign-familial-pemphigus>
  14. Kaur R, Agrawal I, Sood S. Successful Use of Apremilast in Treatment of Refractory Hailey Hailey Disease. *Indian Dermatol Online J* 2024;15:1041–3.
  15. Balighi K, Razavi Z, Daneshpazhooh M, Lajevardi V, Kamyab-Hesari K, Ghafouri K. Hailey-Hailey Disease: Case Series and Review of Systemic Medications. *Dermatol Pract Concept* 2024;14:e2024160.
  16. Popa LG, Giurcaneanu C, Zaharia F, Grigoras A, Oprea AD, Beiu C. Dupilumab, a Potential Novel Treatment for Hailey-Hailey Disease. *Clin Pract* 2025;15:48.
  17. Alamon-Reig F, Serra-García L, Bosch-Amate X, Riquelme-Mc Loughlin C, Mascaró JM. Dupilumab in Hailey-Hailey disease: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:e776–9.
  18. Garg KS, Silverberg J, Tjahjono L. Hailey-Hailey disease successfully treated with tralokinumab and literature review of successful treatment with dupilumab. *JAAD Case Rep* 2024;52:18–20.
  19. Lyubchenko T, Collins HK, Vang KA, Leung DYM, Goleva E. SMOC1 and IL-4 and IL-13 Cytokines Interfere with Ca<sup>2+</sup> Mobilization in Primary Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2021;141:1792–1801.e5.
  20. Alzahrani N, Grossman-Kranseler J, Swali R, et al. Hailey-Hailey disease treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol* 2021;185:680–2.
  21. Brito Caldeira M, Pestana M, Duarte B. Successful Treatment of Hailey-Hailey Disease With Dupilumab. *Actas Dermosifiliogr* 2023;114:T914–5.
  22. Murphy L, Ch'en P, Song EJ. Refractory Hailey-Hailey disease cleared with upadacitinib. *JAAD Case Rep* 2023;41:64–7.
  23. Stark M, Sheriff T, Murrell DF. Efficacy of adalimumab for Hailey-Hailey disease demonstrated by reduction of the Pemphigus Disease Area Index. *JAAD Case Rep* 2025;56:87–9.
  24. Adamson SR, Higgins CL, Veysey E. Hailey-Hailey disease (benign familial pemphigus) responsive to treatment with ocrelizumab for multiple sclerosis. *Br J Dermatol* 2023;189:232–4.
  25. Ettinger M, Kimeswenger S, Deli I, et al. Darier disease: Current insights and challenges in pathogenesis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2025;39:942–51.
  26. Atzmony L, Zagairy F, Mawassi B, et al. Persistent Cutaneous Lesions of Darier Disease and Second-Hit Somatic Variants in ATP2A2 Gene. *JAMA Dermatol* 2024;160:518–24.
  27. Zaver SA, Sarkar MK, Egolf S, et al. Targeting SERCA2 in organotypic epidermis reveals MEK inhibition as a therapeutic strategy for Darier disease. *JCI Insight* 2023;8:e170739.
  28. Ettinger M, Burner T, Sharma A, et al. Th17-associated cytokines IL-17 and IL-23 in inflamed skin of Darier disease patients as potential therapeutic targets. *Nat Commun* 2023;14:7470.
  29. Plázár D, Metyvinyi Z, Kiss N, et al. Microbial imbalance in Darier disease: Dominance of various staphylococcal species and absence of Cutibacteria. *Sci Rep* 2024;14:24039.
  30. Amar Y, Rogner D, Silva RL, et al. Darier's disease exhibits a unique cutaneous microbial dysbiosis associated with inflammation and body malodour. *Microbiome* 2023;11:162.
  31. Chyl-Surdacka K, Borzęcki A, Latifa J, Turska-Kozłowska M, Majchrzycka M. Keratosis follicularis (Darier disease) - clinical characteristics and treatment - a review and update. *Postepy Dermatol Alergol* 2023;40:337–40.
  32. Labbouz S, Dodiuk-Gad RP. Darier disease: Golden era of discovery and global collaborations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2025;39:883–4.
  33. <https://www.uptodate.com/contents/darier-disease>
  34. Ye H, Chen W, Liu W, Zhu J, Liang J, Zhang X. Combined Abrocitinib and Acitretin Therapy for Darier's Disease: A Case Report. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2024;17:2767–71.
  35. Giorgio CM, Di Brizzi EV, Licata G, Fiorentino C, Argenziano G, Balato A. Brodalumab for Darier Disease: A Case Series Highlighting IL-17 Inhibition as a Potential Treatment. *Int J Dermatol* 2025;64:1720–2.
  36. Afroditi Kleidona I, Agiasofitou E, Tsiogka A, et al. Darier disease responding to apremilast: Report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2024;:1–3.
  37. BinJadeed H, Huang HZ, Joly-Chevrier M, Javed G, Netchiporouk E. Favorable Response to Type 2 Inhibitors in Patients With Darier Disease. *JAMA Dermatol* 2024;160:1007–9.
  38. Soto-García D, Dávila-Seijo P, González-Moure C, et al. Trametininib as a promising therapy for Darier disease: case report. *Br J Dermatol* 2025;193:339–41.
  39. Simpson CL, Tiwaa A, Zaver SA, et al. ERK hyperactivation in epidermal keratinocytes impairs intercellular adhesion and drives Grover disease pathology. *JCI Insight* 2024;9:e182983.
  40. <https://www.uptodate.com/contents/grover-disease-transient-and-persistent-acantholytic-dermatosis>

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Καλλιόπη Αθανασούλα**

kathanasoula@gmail.com