



04/27-05/231

Rev. bras. alerg. imunopatol.

Copyright © 2004 by SBAI

---

## RELATO DE CASO

---

# Urticária pelo calor localizada associada à doença de Grover

## *Localized heat urticaria associated with Grover's disease*

Mario Geller\*

### Resumo

**Objetivo:** As urticárias físicas são dermatoses com disfunção mastocitária, nas quais ocorre a diminuição do limiar para a liberação de mediadores citoplasmáticos da anafilaxia e, em especial a histamina. A urticária pelo calor localizada é uma urticária física muito rara. A doença de Grover é um exemplo incomum de dermatose acantolítica. Ambas entidades nosológicas estão associadas à exposição ao calor e potencialmente com maior sudorese. Há necessidade de se divulgar o comprometimento da qualidade de vida dos portadores destas condições infrequentes e atípicas.

**Métodos:** Acreditamos estar relatando o primeiro caso brasileiro de urticária pelo calor localizada e a primeira associação documentada na literatura médica desta urticária física singular com a doença de Grover. A imunopatologia atual e os critérios diagnósticos são detalhados.

**Resultados:** A urticária pelo calor localizada foi adequadamente controlada com o emprego de anti-histamínicos e com a indução de tolerância física gradativa, através do processo de dessensibilização, obtida com a progressiva exposição cutânea a estímulos térmicos crescentes e contínuos. A doença de Grover melhorou significativamente sem, no entanto, desaparecer por completo, com a corticoterapia oral e tópica.

**Conclusões:** O controle preventivo e sintomático da urticária física pelo calor localizada é possível pela combinação de anti-histamínicos com a indução da tolerância térmica, utilizada de maneira regular e escalonada.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2004; 27(6):231-236*  
urticárias físicas, urticária pelo calor localizada, doença de Grover, tolerância, tratamento.

### Abstract

**Objective:** Physical urticarias are dermatosis with mast cell dysfunction, with decreased threshold for the release of the cytoplasmic mediators of anaphylaxis, specially histamine. Localized heat urticaria is a very rare form of the physical urticarias. Grover's disease is an uncommon modality of acantholysis. Both conditions are triggered by heat exposure and consequently may become associated with excessive sweating. The quality of life impairment of patients with these atypical and infrequent disorders should be stressed.

**Methods:** We are reporting the first Brazilian case of localized heat urticaria and also the medical literature's first description of its association with Grover's disease. Immunopathologic and clinical diagnostic features are discussed.

**Results:** Localized heat urticaria in this patient was successfully controlled with the combination of antihistamines with heat induced tolerance in an incremental desensitization program. Grover's disease improved but did not disappear with the use of oral and topical corticosteroids.

**Conclusions:** Localized heat urticaria can be well managed with the association of antihistamines and induced gradative thermal tolerance.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2004; 27(6):231-236*  
physical urticarias, localized heat urticaria, Grover's disease, tolerance, treatment.

---

\* Diplomado pelos Boards Americanos de Alergia-Imunologia e de Medicina Interna. Certificado pela Federation of State Medical Boards of the USA.

## Introdução

As urticárias físicas constituem um grupo de dermatoses com disfunção mastocitária, caracterizada pela diminuição do limiar para a desgranulação citoplasmática de mediadores, após a estimulação por fatores de natureza física. Os estímulos físicos indutores podem ser mecânicos, térmicos, relacionados a exercícios, exposição solar ou ao contato com a água. Estes distúrbios podem ser, portanto, reproduzidos por variações de temperatura (calor e frio) ou pela estimulação direta da pele por pressão, trauma, vibração, água ou luz solar. As urticárias físicas constituem um subgrupo das urticárias crônicas (cerca de 17% do seu total). O seu tratamento consiste principalmente na profilaxia em relação a estes fatores físicos precipitantes e na utilização de anti-histamínicos. Há casos em que a tolerância física pode ser induzida com sucesso<sup>1-10</sup>.

A urticária pelo calor localizada é uma urticária física muito rara, na qual a lesão urticariforme surge apenas no local da aplicação do calor, geralmente minutos após a estimulação. O teste precipitante confirmatório clássico consiste na aplicação de um recipiente de vidro contendo água em torno de 44°C sobre a face anterior de um dos antebraços, durante o período de quatro a cinco minutos. Há documentação da liberação mastocitária de histamina, do fator quimiotático de neutrófilos e da prostaglandina D2<sup>1, 11-12</sup>. A tolerância física pode, cuidadosamente, ser induzida. Foi descrita uma variante familiar com manifestações tardias<sup>13</sup>. O controle parcial dos sintomas pode ser obtido com o uso de anti-histamínicos anti-H1<sup>14</sup>.

A doença de Grover é uma condição incomum, descrita pela primeira vez em 1970, tradicionalmente denominada de dermatose acantolítica transitória, embora as lesões cutâneas possam persistir por longos períodos<sup>15-16</sup>. Foi sugerido que a perda da expressão de sindecana-1 (proteoglicano de sulfato de heparan), responsável na membrana dos queratinócitos pela adesão intercelular, poderia estar associada às dermatoses acantolíticas<sup>17</sup>. A doença de Grover é uma condição benigna, idiopática, potencialmente auto-limitada, às vezes de difícil diagnóstico, frequentemente associada à exposição exagerada ao calor, luz solar, sudorese e sem terapêutica eficaz estabe-

lecida. O prurido é o seu principal sintoma, e frequentemente está relacionado à gravidade do quadro dermatológico apresentado. Não é uma manifestação paraneoplásica. Necessita o diagnóstico diferencial com as outras disceratoses e com a doença de Darier<sup>18-19</sup>. A histopatologia exibindo acantólise focal, espongióse, e disceratose, confirma a suspeição clínica para a doença de Grover. O tratamento proposto inclui a corticoterapia tópica e oral, retinóides como a isotretinoína e acitretina, fototerapia, anti-histamínicos, e até imunossupressores como o metotrexato. Pode apresentar um quadro persistente ou mesmo recorrente<sup>15</sup>.

Apresentaremos, o que acreditamos ser, o primeiro caso brasileiro de urticária pelo calor localizada e o primeiro relato na literatura médica da sua associação com a doença de Grover. Curiosamente ambas as dermatoses podem ser precipitadas pela exposição ao calor, o que é freqüente em nosso meio.

## Relato de caso

Paciente feminina, 55 anos, e caucasiana. Há cinco meses, apresentou um quadro de urticária pelo calor localizada nas mãos, com grande eritema adjacente, ao lavar a louça da casa com água quente corrente. No dia seguinte, apresentou um outro episódio semelhante nas coxas ao tomar um banho de chuveiro com água também quente. A urticária e o eritema persistiram em cada ocorrência por cerca de uma hora. Posteriormente surgiram novos quadros dermatológicos idênticos desta urticária física, na face com a utilização de secadores de cabelos, nos pés com a sua imersão em bacia contendo água quente durante a pedicure, e em ambos os membros inferiores com a exposição prolongada à luz solar na praia. Os exercícios aeróbicos não causavam urticária. Ausência de febre e de outros sintomas constitucionais. Não apresentava dermografismo e angioedema. Negava edema de glote. A história familiar revelou mãe com asma. Há dois meses, surgiram novas e distintas lesões dermatológicas, com vesículas, bolhas, e pápulas eritematosas e acastanhadas na região abdominal, membros, tronco e dorso, acompanhadas de intenso prurido. História de dermatite atópica na infância e presença atual de discreta rinite perene, controlada com anti-histamínicos. No passado, reação anafilactóide com

a utilização de contraste radiológico iodado durante uma tomografia computadorizada do crânio. Episódios recorrentes de Herpes simplex I na região malar esquerda, adequadamente controlados com o emprego de aciclovir tópico. Sinusite maxilar prévia, curada. Possuía travesseiro de penas. Uso de multivitamínicos orais há longo tempo.

No exame clínico, a rinoscopia anterior revelou edema de mucosa nasal à esquerda. O teste de provocação cutânea pelo calor localizado, com a aplicação de um copo contendo água a 42°C por cinco minutos na região anterior do antebraço, foi positivo, com o surgimento de uma típica placa urticariforme arredondada, de 13 cm de diâmetro, cerca de dez minutos após esta estimulação térmica, perdurando por mais de uma hora (fig. 1). O exame dermatológico revelou a presença de lesões pigmentadas com hiperqueratose, acompanhadas de vesículas e pápulas eritematosas e acastanhadas no tronco, características da doença de Grover (fig. 2). Havia também onicomicose no hálux esquerdo. Peso e estatura proporcionais e sinais vitais normais. O restante do exame físico foi igualmente normal.

O diagnóstico histopatológico, obtido por duas biópsias cutâneas, revelou a presença de vesículas acantolíticas associadas à paraceratose focal e infiltrado inflamatório misto contendo eosinófilos, característicos da doença de Grover.

Na avaliação laboratorial, a IgE sérica total era de 283,44 UI/mL. Os seguintes exames, testes, e avaliações alergológicas e imunológicas complementares foram normais e/ou negativos: teste intradérmico com o soro autólogo, teste de provocação cutânea com o cubo de gelo, teste intradérmico com o cloreto de metacolina (mecolil), teste alérgico de puntura com antígenos de penas (controle positivo com a histamina), testes epicutâneos de puntura para 30 diferentes antígenos alimentares, hemograma completo, contagem de plaquetas, VHS, glicemia de jejum, uréia, creatinina, ácido úrico, gama glutamil transpeptidase, proteínas totais e frações, aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase, complemento sérico (C3, C4, CH-100%), IgA, IgG, IgM, fator reumatóide quantitativo, T4 livre, TSH, HBSAG, HBEAG, anti-DNA, anti-SS-A (RO), anti-SS-B (LA), anti-SM, anti-RNP, VDRL, FTA-ABS-



**Fig. 1** - Teste de provocação cutânea pelo calor localizado positivo no antebraço.



**Fig. 2** - Presença de lesões cutâneas, vesículas e pápulas eritematosas e acastanhadas com hiperqueratose, da doença de Grover no tronco.

IgG, anti-HIV-1 e 2, anti-microsomal, anti-tireoglobulina, exame parasitológico de fezes, urina-EAS, linfócitos CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, relação CD4+/CD8+, CD56+ ( células NK).

A paciente foi tratada, com sucesso, para urticária pelo calor localizada com a fexofenadina oral 180mg pela manhã, cetirizina oral 10mg à tarde, cetotifeno oral de liberação lenta 2mg ao deitar, e um programa de indução progressiva de tolerância ao calor, com incrementos diários de exposição à água quente nos banhos de chuveiro. Após dois meses, esta conduta terapêutica continuava prevenindo adequadamente o aparecimento da urticária física e a paciente já não mais apresentava as antigas limitações aos diferentes estímulos térmicos. A doença de Grover, no entanto, só respondeu parcialmente aos corticóides tópicos (clobetasol) e oral (prednisona), com maior controle do prurido e com diminuição substancial, porém não completa, das lesões dermatológicas. A rinite foi também controlada com a utilização tópica intranasal de propionato de fluticasona e a onicomicose com o emprego prolongado do itraconazol oral.

## Discussão

A urticária física pelo calor localizada é considerada uma doença muito rara<sup>20-23</sup>. Nela demonstrou-se a ativação dos mastócitos e dos eosinófilos, com a liberação dos mediadores citoplasmáticos mastocitários, principalmente a histamina, e a desgranulação eosinofílica, com conseqüente secreção excessiva da proteína catiônica eosinofílica. A ativação mastocitária pode estar associada à liberação de fatores quimiotáticos para os eosinófilos e de várias citocinas, como o RANTES e a eotaxina<sup>24</sup>. Foi também sugerida a ativação da via alternativa do complemento, com a redução de CH50, C3 e do fator B (pró-ativador de C3), após a provocação cutânea com o calor nestes pacientes<sup>25-26</sup>. A liberação dos mediadores de anafilaxia nesta urticária física, foi igualmente documentada indiretamente através da medição do aumento do fluxo sanguíneo cutâneo pelo Doppler com laser<sup>27</sup>. A tolerância física induzida e gradativa (dessensibilização) pode ser obtida com sucesso nesta entidade, obtendo-se a normalização dos níveis de histamina plasmática previamente elevados pós-provocação pelo calor, onde

tinha sido documentada a positividade do teste intradérmico com o soro autólogo aquecido<sup>28-29</sup>.

A paciente descrita exibia um quadro clássico de urticária pelo calor localizada, adquirida e idiopática. Apresentava comprometimento significativo de sua qualidade de vida, havendo restrições quanto aos banhos de chuveiro com água quente, utilização de secadores de cabelos, cuidados de pedicure com água quente, exposição ao calor da luz solar na praia, piscina, e ao ar livre em outras áreas de lazer. Com o emprego regular e contínuo de anti-histamínicos (fexofenadina, cetirizina, e cetotifeno) e com a aderência a um programa escalonado de incrementos gradativos diários na exposição ao calor, durante os banhos de chuveiro com água quente (indução de tolerância física com conseqüente dessensibilização), obteve-se o controle terapêutico eficaz e preventivo desta urticária física, atípica e rara. É possível, que o cetotifeno, através da estabilização da membrana dos mastócitos, tivesse também contribuído para o adequado controle clínico observado. A elevação da IgE sérica provavelmente estava relacionada à atopia respiratória (rinite perenne), já que não ocorre nesta urticária física térmica. A paciente não autorizou, entretanto, a realização dos testes alérgicos de puntura para os inalantes. A rinite tornou-se assintomática com a adição de corticóide tópico intranasal (dipropionato de fluticasona). A onicomicose do hálux foi bem controlada com o anti-fúngico oral itraconazol. As avaliações alérgico-imunológicas e bioquímicas obtidas, afastaram os outros potenciais diagnósticos diferenciais, inclusive a fotosensibilidade pelo lupus eritematoso sistêmico, outras doenças autoimunes, e também certas infecções crônicas virais (hepatite B e AIDS).

Quanto à doença de Grover o benefício foi substancial, porém não total. A paciente continuava a evitar o excesso de sudorese, principalmente com os exercícios. As lesões vesiculares e papulares no tronco, abdomen, membros superiores e inferiores, diminuíram significativamente, sem contudo desaparecer por completo. O prurido tornou-se praticamente inexpressivo. O tratamento desta condição acantolítica consistiu na corticoterapia oral (prednisona 40mg diários, com doses progressivamente reduzidas até a sua total suspensão) e tópica de alta potência (clobetasol). A paciente recusou a proposta terapêutica de utili-

zação de retinóide sistêmico (isotretinoína), que se mostra potencialmente eficaz nas dermatoses com excesso de queratinização e de secreção sebácea. A doença de Grover pode estar associada ao pêfigo bolhoso<sup>30</sup>, à insuficiência renal e hemodiálise<sup>31-32</sup>, à macroglobulinemia de Waldenström<sup>33</sup>, à erupção variceliforme de Kaposi secundária à infecção pelo vírus do Herpes simplex<sup>34</sup>, à escabiose<sup>35</sup>, e ao uso da ribavirina<sup>36</sup>.

Descrevemos, o que acreditamos ser, o primeiro relato em nosso meio da urticária pelo calor localizada, e a primeira documentação na literatura da sua associação com a doença de Grover. Esperamos que mais casos de ambas as dermatoses, isolados ou associados, sejam divulgados.

### Referências Bibliográficas

- Geller M, Medeiros Jr M, Geller P. Urticárias físicas: dermatoses com disfunção mastocitária-classificação. *An Bras Dermatol* 2001; 76:105-113.
- Soter NA, Wasserman SI. Physical urticaria/angioedema: an experimental model of mast cell activation in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66:357-363.
- Deleuran B, Kristensen M, Larsen CG. Increased tryptase levels in suction-blister fluid from patients with urticaria. *Br J Dermatol* 1991; 125:14-17.
- Geller M. Urticárias físicas-atualização. *An Bras Dermatol* 1989; 64:317-319.
- Orfan NA, Kolski GB. Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993; 71:205-212.
- Gorevic P, Kaplan AP. The physical urticarias. *Int J Dermatol* 1980; 19:417.
- Sonin L, Grammer LC, Patterson R. The occurrence of multiple physical allergies in the same patient: report of 3 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:705-708.
- Geller M. Urticária física mista-associação de urticária a frio e colinérgica. *J Bras Med* 1991; 61: 30-31.
- Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81:588.
- Casale TB, Sampson HA, Hanifin J. Guide to physical urticarias. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:758-763.
- Atkins PC, Zweiman B. Mediator release in local heat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 26: 286.
- Koro O, Dover JS, Francis DM, Kobza Black A, Kelly RW, Barr RM. Release of prostaglandin D2 and histamine in a case of localized heat urticaria, and effect of treatments. *Br J Dermatol* 1986; 115: 721-728.
- Michaelsson G, Ros A. Familial localized heat urticaria of delayed type. *Acta Dermatol Venereol* 1971; 51:279.
- Wuthrich B. Clinical and immunological studies on acquired heat contact urticaria. *Dermatologica* 1979; 159:371-376.
- Quirk CJ, Heenan PJ. Grover's disease: 34 years on. *Australas J Dermatol* 2004; 45:83-86.
- Streit M, Paredes BE, Braathen LR, Brand CU. Transitory acantholytic dermatosis (Grover disease). An analysis of the clinical spectrum based on 21 histologically assessed cases. *Hautarzt* 2000; 51:244-249.
- Bayer-Garner I, Dilday B, Sanderson R, Smoller B. Acantholysis and spongiosis are associated with loss of syndecan-1 expression. *J Cutan Pathol* 2001; 28:135-139.
- French LE, Piletta PA, Etienne A, Salomon D, Saurat JH. Incidence of transient acantholytic dermatosis (Grover's disease) in a hospital setting. *Dermatology* 1999; 198:410-411.
- Cooper SM, Dhittavat J, Millard P, Burge S. Extensive Grover's-like eruption with lentiginous 'freckling': report of two cases. *Br J Dermatol* 2004; 150:350-352.
- Fleischer M, Grabbe J. Physical urticaria. *Hautarzt* 2004; 55:344-349.
- Darling M, Lambiase MC, Hodson DS. Localized heat induced urticaria: report of a case. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:75-76.
- Chang A, Zic JA. Localized heat urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:354-356.
- Chung HS, Lee KH, Ro JY. Heat contact urticaria-a case report. *Yonsei Med J* 1996; 37:230-235.
- Koh YI, Choi IS, Lee SH, Lee JB, Park CH, Hong SN. Localized heat urticaria associated with mast cell and eosinophil degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:714-715.
- Daman L, Lieberman P, Ganier M, Hashimoto K. Localized heat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61:273-278.
- Johansson EA, Reunala T, Koskimies S, Lagersstedt A, Kauppinen K. Localized heat urticaria with a decrease in serum complement factor B (C3 proactivator). *Br J Dermatol* 1984; 110:227-231.
- Skrebova N, Takiwaki H, Miyaoka Y, Arase S. Localized heat urticaria: a clinical study using laser Doppler flowmetry. *J Dermatol Sci* 2001; 26: 112-118.
- Fukunaga A, Shimoura S, Fukunaga M, Ueda M, Nagai H, Bito T. Localized heat urticaria in a patient is associated with a weal response to heated

- autologous serum. *Br J Dermatol* 2002; 147:994-997.
29. Higgins EM, Friedmann PS. Clinical report and investigation of a patient with localized heat urticaria. *Acta Derm Venereol* 1991; 71:434-436.
30. Barnadas MA, Pujol RM, Curell R, Matias-Guiu X, Alomar A. Generalized pruritic eruption with suprabasal acantholysis preceding the development of bullous pemphigoid. *J Cutan Pathol* 2000; 27:96-98.
31. Casanova JM, Pujol RM, Taberner R, Egidio R, Fernandez E. Grover's disease in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis: clinicopathologic review of 4 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:1029-1033.
32. Wong WM, Chua SH. A case report: persistent acantholytic dermatosis in chronic renal failure. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29:770-772.
33. Roger M, Valence C, Bressieux JM, Bernard P, Fur A. Grover's disease associated with Waldenström's macroglobulinemia and neutrophilic dermatosis. *Acta Derm Venereol* 2000; 80:145-146.
34. Kosann MK, Fogelman JP, Stern RL. Kaposi's varicelliform eruption in a patient with Grover's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:914-915.
35. Kaddu S, Mullegger RR, Kerl H. Grover's disease associated with *Sarcoptes scabiei*. *Dermatology* 2001; 202:252-254.
36. Antunes I, Azevedo F, Mesquita-Guimarães J, Resende C. Grover's disease secondary to ribavirin. *Br J Dermatol* 2000; 142:1257-1258.

**Endereço para Correspondência:**

Dr. Mario Geller

Rua Visconde de Pirajá nº 303 - Conj 603

22410-001 - Ipanema - Rio de Janeiro - RJ

Tel.: 0XX-21-2287.2196

Fax: 0XX-21-2287.4360

E-mail: gellerm@attglobal.net