

Brote de enfermedad de Grover durante la pandemia de Covid-19

FABIOLA DEL PINO¹, ELDA GIANANTE², ELISA GONCALVES³, NILDE CONSTANTE⁴, MAIRA GONZALEZ⁴, ANA MARÍA SÁENZ⁵, ELIZABETH BALL⁶.

Resumen:

Introducción: La enfermedad de Grover (EG) es una dermatosis acantolítica caracterizada por pápulas eritematosas, vesículas y costras localizadas principalmente en tronco, pruriginosas, de curso persistente, recurrente o crónico. Afecta a hombres de mediana edad, de ascendencia caucásica y europea. Existen factores desencadenantes como exposición a la luz solar, calor, sudoración, aire frío y seco, e inmunosupresión. Durante la pandemia de COVID-19, en una práctica privada de dermatopatología se reportaron 6 biopsias de pacientes con EG en 3 meses; previamente se reportaban 3 a 5 pacientes anuales desde el año 2003. El objetivo del estudio es reportar un aumento de los casos de EG entre junio y agosto del 2020 y tratar de dilucidar los factores desencadenantes de este brote. **Materiales y Métodos:** estudio observacional, descriptivo y transversal de una serie de casos de pacientes con biopsias diagnosticadas como EG recibidas entre junio y agosto del 2020 en una práctica privada de dermatopatología. Se obtuvieron los datos mediante las solicitudes de biopsias y comunicación telefónica con el dermatólogo tratante. **Resultados:** se reportaron 6 casos con diagnóstico histopatológico de EG. Predominó el sexo masculino, todos mayores de 50 años. En los meses de abril y mayo se registró un aumento de la temperatura media en Caracas, con una máxima de 25,8°C y una humedad relativa más baja del 61%. **Discusión:** este brote de casos de EG puede atribuirse a stress y cambios de hábitos de vida inducidos por el confinamiento asociado a la pandemia de COVID-19, aumento de la temperatura media y disminución de la humedad en los meses previos al brote.

Palabras clave: Brote, enfermedad de Grover, dermatosis acantolítica, COVID-19.

Grover´s disease outbreak during covid-19 pandemic.

Summary

Introduction: Grover's disease (GD) is an acantholytic dermatosis characterized by pruritic erythematous papules, vesicles and crusts distributed mainly in the trunk. The course is transient, persistent or chronic. It affects middle-aged men of Caucasian and European descent. There are triggers such as sunlight exposure, heat, sweating, cold and dry air, and immunosuppression. During the COVID-19 pandemic, a private dermatopathology practice reported 6 biopsies of EG patients in 3 months; previously, 3 to 5 patients were reported annually since 2003 in this practice. The objective of the study is to report an increase in GD cases between June and August 2020 and to try to

1. Residente de 3er año del postgrado de Dermatología y Sifilografía. Hospital Universitario de Caracas.
2. Dermatólogo. Profesor Asistente y adjunto del Servicio de Dermatología y Sifilografía, Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central De Venezuela.
3. Dermatólogo. Clínica Metropolitana. Caurimare.
4. Dermatólogo Ejercicio Privado
5. Dermatólogo. Jefe de servicio y directora del postgrado de dermatología y sifilografía del Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela.
6. Dermatólogo - Dermatopatólogo. Profesor Asistente y adjunto del Servicio de Dermatología y Sifilografía. Hospital Universitario de Caracas". Universidad Central de Venezuela.

Autor para correspondencia:
Fabiola Del Pino
e-mail: fabioladelpinot@gmail.com

Recibido: 17-11-2020
Aceptado: 17-02-2021

elucidate the triggers for this outbreak. **Materials and Methods:** observational, descriptive and cross-sectional study of series of cases of patients with biopsies diagnosed as GD received between June and August 2020 in a private dermatopathology practice. The data was obtained through biopsy requests forms and telephone communication with the treating dermatologist. **Results:** 6 cases with histopathological diagnosis of EG were reported. Male gender was predominant and all the patients were over 50 years old. In April and May 2020, there was an increase in the average temperature in Caracas, with a maximum of 25.8°C and a lower relative humidity of 61%. **Discussion:** This outbreak of GD cases can be attributed to stress and lifestyle changes induced by confinement associated with the COVID-19 pandemic, increased average temperature and decreased humidity in the months previous to the outbreak.

Key words: outbreak; Grover's disease; acantholytic dermatosis, COVID-19.

Introducción

La enfermedad de Grover (EG) es una dermatosis de distribución mundial cuya incidencia real está subestimada debido a su semejanza clínica e histológica con otras enfermedades cutáneas. Fue descrita hace 50 años por Ralph Grover cuando reportó 6 pacientes y la llamó "dermatosis acantolítica transitoria". Luego Chalet et al establecieron los criterios de diagnóstico clínico más importantes de la enfermedad^{1,2}.

Se observa principalmente en hombres mayores de cuarenta años. Se presenta como una erupción cutánea tipo pápulas eritematosas o parduzcas con hiperqueratosis variable o pápulo-vesículas y raramente ampollas y menos frecuentes placas eczematosas acompañadas con prurito intenso y desproporcionado en la piel del tronco con fotodaño. Puede verse afectado el cuello, las extremidades proximales o ambos. Clínicamente es similar a varias enfermedades papulares generalizadas tales como miliaria, erupciones medicamentosas, picaduras de insectos, dermatitis herpetiforme, foliculitis bacteriana e incluso queratosis actínicas. Una forma de EG que es clínicamente persistente en lugar de transitoria se ha descrito con rasgos histológicos que se asemejan a la enfermedad de Darier pero sin la base genética o defecto de la misma³⁻⁵.

Existen seis patrones histopatológicos clásicamente descritos: tipo pénfigo vulgar, tipo pénfigo foliáceo, tipo enfermedad de Hailey-Hailey, tipo enfermedad de Darier,

espongiótico acantolítico y la forma mixta (2 o más de los 5 patrones anteriores presentes en la misma muestra). En muchos casos, el diagnóstico requiere el estudio de varias biopsias porque algunas de ellas pueden mostrar cambios inespecíficos o se requiere realizar cortes seriados para evidenciar los cambios histopatológicos que son usualmente focales⁶.

No se ha definido la causa exacta; sin embargo, se ha relacionado con radiación ultravioleta, sudoración, calor y xerosis. Puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis de contacto, atópica, asteatótica o alérgica, aunque pocas personas con estas condiciones desarrollan la enfermedad^{5,7-10}.

Los coronavirus son una familia de virus que normalmente afectan sólo a animales, aunque algunos tienen la capacidad de transmitirse a las personas. El SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus que se detectó en diciembre de 2019 en Wuhan, una ciudad en la República Popular China. Este virus produce la enfermedad infecciosa denominada COVID-19 (acrónimo de "coronavirus disease 2019")¹¹.

Si bien la mayoría de los casos son leves, en otros casos la enfermedad puede ser grave e incluso llegar a la muerte. Esto sucede en mayor medida en personas con perfil de riesgo: tener más de 60 años, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas, cáncer, inmunodeficiencias) o estar embarazada.

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como pandemia. Además de su elevada morbilidad y mortalidad durante el periodo de alarma se instauró un confinamiento que conllevó a la paralización de la actividad económica y el cierre de centros educativos de toda la población durante semanas lo que ha generado una situación extraordinaria y con múltiples estímulos generadores de estrés¹².

Durante el confinamiento, según Wang *et al*, los dos factores que más afectan al bienestar físico y psicológico son la pérdida de hábitos y rutinas con la instauración de hábitos poco saludables como malos hábitos alimenticios, patrones de sueño irregulares, sedentarismo y mayor uso de las pantallas, así como el estrés psicosocial que pueden derivar en problemas físicos^{11,12}.

Durante los primeros meses del año en curso que coinciden con la pandemia de COVID-19, se observó un número excesivo de biopsias diagnosticadas como EG en una práctica privada de dermatopatología de una de las autoras de este trabajo (E.B.); en relación a las biopsias con ese diagnóstico desde el año 2003. Ninguno de los pacientes reportados presentó sintomatología de la enfermedad por COVID-19.

En este estudio se reportan los datos clínicos, epidemiológicos y las características histopatológicas de la biopsia de piel de este grupo de pacientes con EG. Se intenta dilucidar si los cambios en los hábitos de vida, el estrés psicosocial, los cambios ambientales y otros factores relacionados con el confinamiento por la pandemia de COVID-19 pudieron influir en este aumento inusual en el número de biopsias con este diagnóstico. Además, es el primer reporte de una serie de casos de EG en Venezuela.

Con base en este hecho, el objetivo del trabajo fue reportar un brote de enfermedad de Grover en una práctica privada de dermatopatología durante la pandemia de COVID-19 en Venezuela. Además, se intenta dilucidar las posibles causas atribuibles al brote de los pacientes. Sin olvidar mencionar que es el primer reporte de una serie de casos en Venezuela.

Materiales y Métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, de una serie de 6 casos donde se realizó una búsqueda de diagnósticos utilizando los informes de biopsia electrónicos de pacientes con diagnóstico de EG procesadas en el laboratorio de dermatopatología de uno de los autores ubicado en Caracas, Venezuela desde enero de 2020 hasta agosto de 2020. Se incluyeron todos los pacientes de cualquier edad y sexo, con diagnóstico histopatológico de EG. Fueron excluidos aquellos con diagnóstico diferente y con datos incompletos.

Se analizó edad, sexo, diagnóstico clínico, distribución de las lesiones, diagnóstico histopatológico, patrón histopatológico y la correlación clínico-patológica. El número de diagnósticos realizados al mes se determinó mediante simples sumas de datos mensuales. Los datos del clima fueron suministrados por el Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología (INAMEH).

Los datos recogidos en este estudio se utilizaron de acuerdo con las directrices éticas internacionales para la investigación de individuos humanos y la confidencialidad de la información de salud personal.

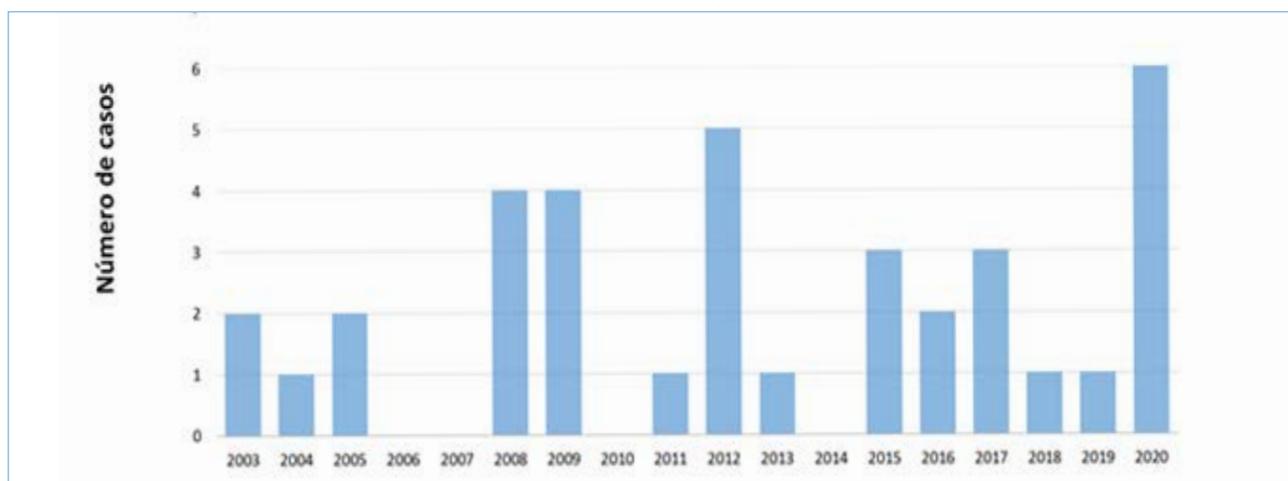
Análisis estadístico

Los datos se transcribieron a una base de datos en el programa estadístico EpiInfo™ versión 7.2.1.0, disponible para Windows Microsoft y Excel 2010.

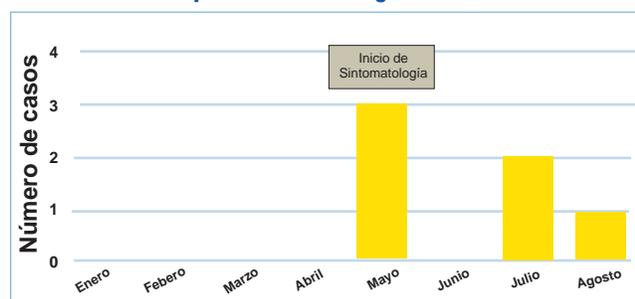
Se realizaron métodos de estadística descriptiva (medias, DE; %), frecuencias.

Resultados

Entre el año junio del 2003 y agosto del 2020 se diagnosticaron en la práctica privada 36 casos de EG, (Gráfico 1) de los cuales 6 se diagnosticaron entre junio y agosto del 2020, por lo cual se considera que este fue un brote de EG (Gráfico 2).

Gráfico 1. Casos de enfermedad de Grover diagnosticados en periodo 2003-2020.

Fuente: base de datos laboratorio de dermatopatología de consultorio privado.

Gráfico 2. Casos de enfermedad de Grover diagnosticados en periodo enero - agosto 2020.

Fuente: base de datos laboratorio de dermatopatología de consultorio privado.

Durante el período de estudio se revisaron todos los informes de biopsia en 8 meses, y se ingresaron al mismo 6 casos con diagnóstico de EG que cumplieron con los criterios de inclusión. Cinco casos fueron del género masculino

(83,33%; IC 95%: 35,88%-99,58%). Tres pacientes eran fototipo III, dos fototipo II y uno fototipo I. Al analizar el rango de edad, todos los casos eran mayores de 50 años. La media de edad fue de 67,5 años (DE± 8,42). La localización anatómica fue exclusivamente en tronco en 4 pacientes (66,67%), en tronco y cuello en uno y en tronco y miembros superiores en uno.

En relación al tiempo de evolución, 3 pacientes presentaban lesiones de 3 a 6 meses de evolución, 2 lesiones de 1 a 2 meses de evolución y 1 lesiones de 1 año de evolución. En cuatro casos, el diagnóstico clínico fue de EG. Otros diagnósticos fueron dermatitis herpetiforme, dermatitis de contacto, PLEVA, erupción medicamentosa y foliculitis eosinofílica, todos diagnósticos clínicos diferenciales de EG. (Tabla 1)

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de los casos

Casos	Sexo	Edad (años)	Fototipo	Tiempo de evolución	Localización anatómica	Diagnóstico clínico	Patrón histopatológico
1	M	68	III	1 mes	Tronco	Enfermedad de Grover vs. dermatitis herpetiforme	Tipo pénfigo vulgar Cambios de lentigo solar
2	F	89	II	12 meses	Tronco	Enfermedad de Grover vs. erupción por drogas	Tipo pénfigo vulgar
3	M	75	III	2 meses	Tronco y miembros superiores	Erupción por drogas vs. PLEVA vs. dermatitis herpetiforme	Tipo pénfigo vulgar incipiente
4	M	58	I	3 meses	Tronco	Enfermedad de Grover	Tipo Darier
5	M	57	II	3 meses	Tronco, cuello	Foliculitis eosinofílica	Tipo enfermedad de Hailey-Hailey. Hiperplasia epitelial con atipia citológica
6	M	58	III	4 meses	Tronco	Dermatitis de contacto vs. enfermedad de Grover	Tipo espongiótico

Fuente: base de datos laboratorio de dermatopatología de consultorio privado.

CASO CLÍNICO

El patrón histopatológico tipo pénfigo vulgar fue el más frecuente (50 %). Un caso presentó un patrón histopatológico tipo enfermedad de Darier, uno tipo enfermedad de Hailey-Hailey y uno patrón espongiótico (16,67 % cada uno). (Tabla 1) (Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6). En el

caso 1 también se observaron cambios de tipo lentigo solar y en el caso 5 hiperplasia epitelial con atipia citológica de queratinocitos, desorden arquitectural y queratinocitos disqueratósicos.

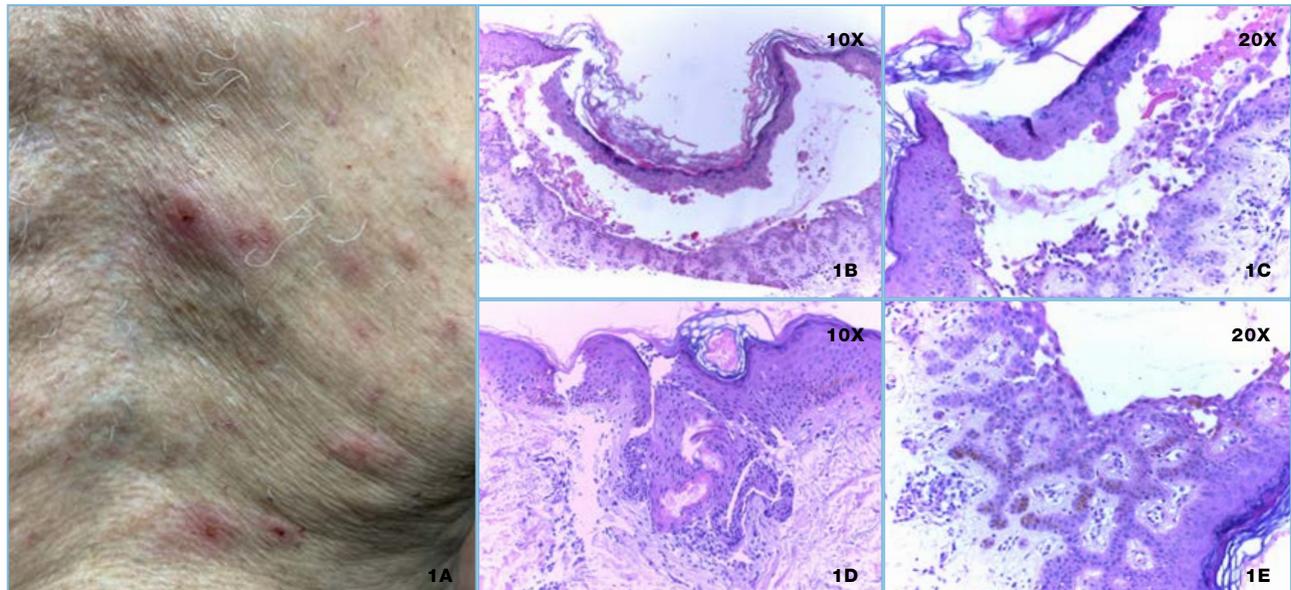


Figura 1, Caso 1: Masculino de 78 años A.- Pápulas eritematosas excoriadas, con costras hemáticas y melicéricas sobre placas eritematosas de diferentes formas y tamaños localizadas en tórax posterior. B-E.- Biopsia teñida con H/E: B y C: Ampolla intraepidérmica suprabasal con acantolisis D. Pequeños clivajes suprabasales. E. Cambios epidérmicos tipo léntigo solar.

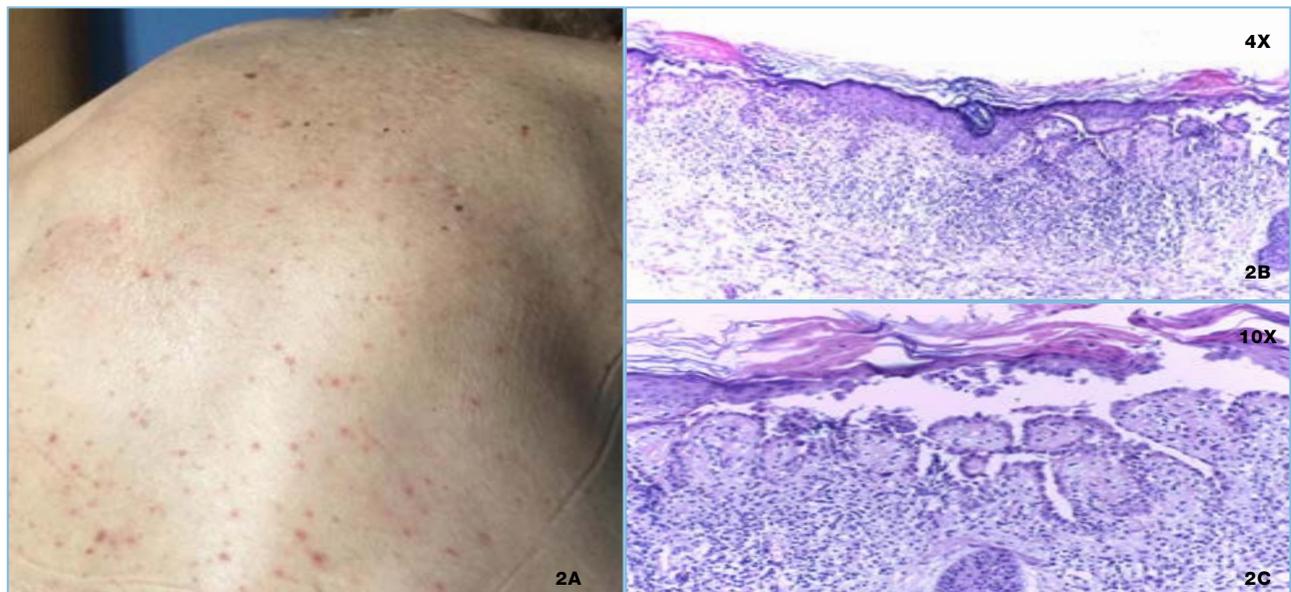


Figura 2, Caso 2: Femenino de 89 años A.- Pápulas eritematosas localizadas en tórax posterior. B y C. Ampolla intraepidérmica suprabasal con acantolisis.

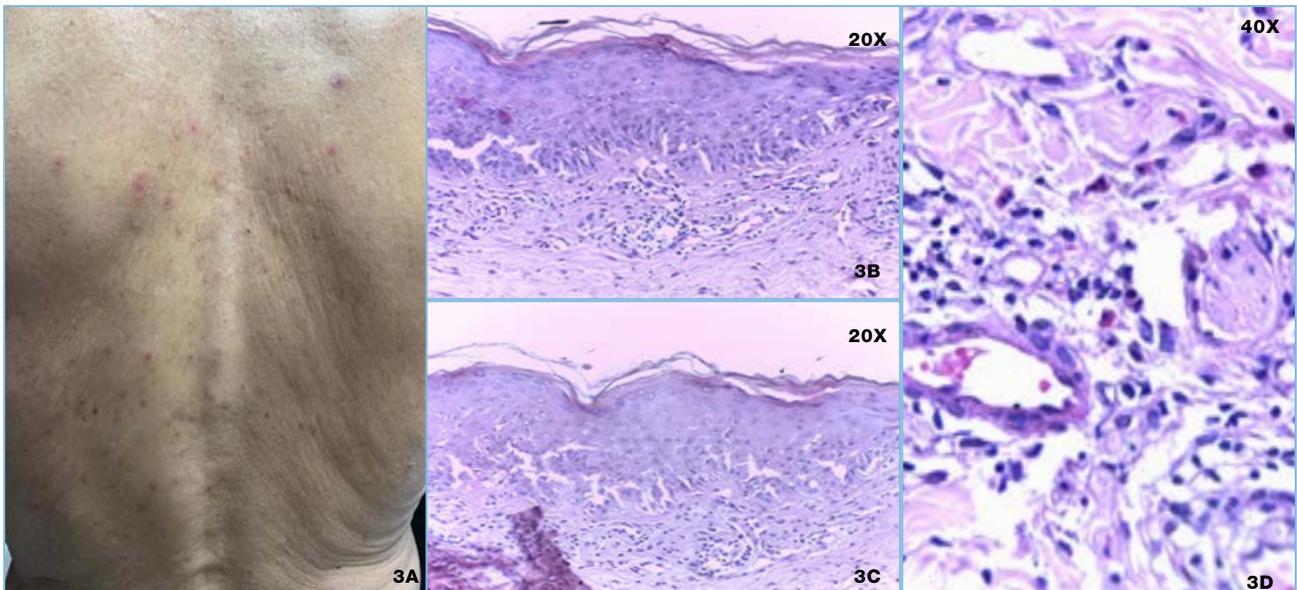


Figura 3, Caso 3: Masculino de 75 años A.- Foto clínica: pápulas eritematosas algunas excoriadas localizadas en tórax posterior. B-C. Pequeños clivajes intraepidérmicos suprabasales con acantolisis incipiente. D. Eosinófilos en la dermis papilar.

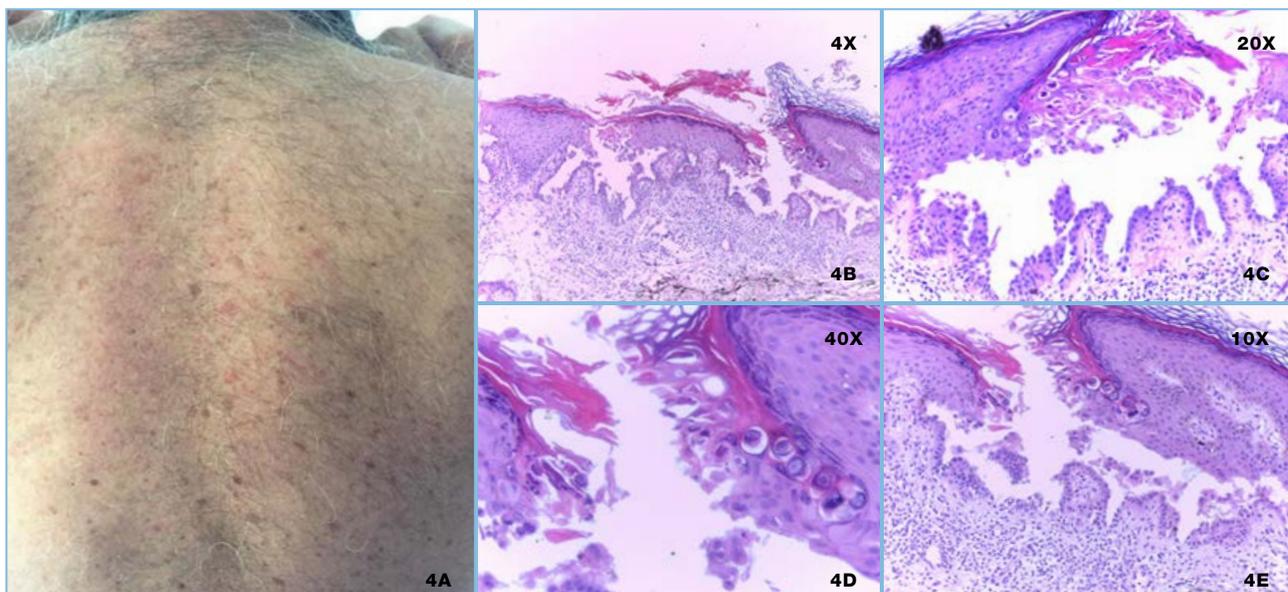


Figura 4, Caso 4: Masculino de 58 años A.- Pápulas eritematosas de diferentes formas y tamaños localizadas en tórax posterior. B-E.- Patrón de disqueratosis acantolítica tipo enfermedad de Darier.

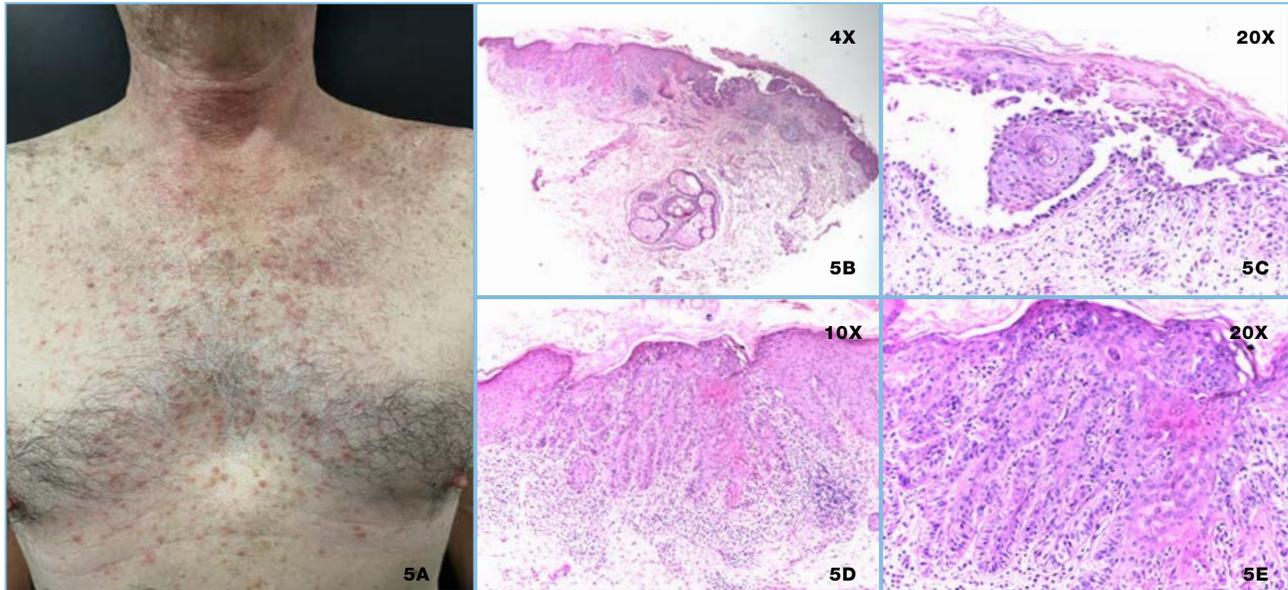


Figura 5, Caso 5: Masculino de 57 años A.- Pápulas eritematosas en tórax anterior. B-C: Ampolla intraepidérmica suprabasal con acantolisis que involucra el estrato espinoso superior con un patrón tipo enfermedad de Hailey-Hailey. D y E cambios de hiperplasia epitelial con discreta atipia citológica, desorden arquitectural y disqueratosis.

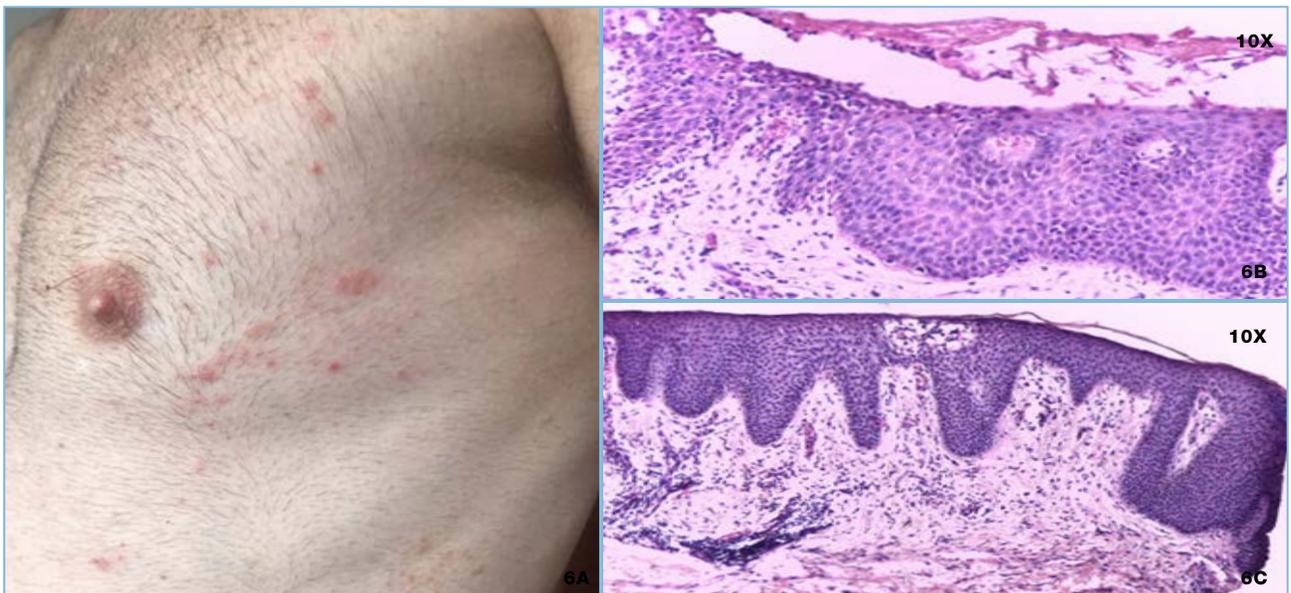


Figura 6, Caso 6: Masculino de 58 años A.- Pápulas y placas eritematosas de diferentes formas y tamaños en tórax anterior. B y C.- Patrón espongiótico.

Según los datos suministrados por el INAMEH, se observó claramente que en los meses de abril y mayo hubo un aumento de la temperatura media con una máxima de 24,8°C en el mes de abril y de 25,8 °C en el mes de mayo. Así mismo, se observó en estos meses humedad relativa más baja registrándose en 61% (Gráfico 3).

Gráfico 2. Casos de enfermedad de Grover diagnosticados en periodo enero - agosto 2020.



Fuente: Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología. (INAME)

Discusión

La EG es una dermatosis acantolítica transitoria o persistente que ha sido subdiagnosticada a lo largo de los años debido a la presentación clínica similar a otras dermatosis pruriginosas^{2,5}. Comparte patrones histológicos con otras enfermedades, lo que dificulta considerablemente el diagnóstico correcto y exige un alto índice de sospecha. Esta superposición clínica e histológica con diversas condiciones es la razón más probable por la que no fue descrito sino hasta 1970 por Grover¹, en un estudio de 6 pacientes en el que señaló el parecido histológico de algunas lesiones de EG a las enfermedades de Darier y Hailey-Hailey.

Años más tarde, se establecieron las principales características clínicas en un estudio de 54 pacientes^{2,3} caracterizado por pápulas, papulovesículas y pequeños nódulos, muchos de los cuales están excoriados, en el tronco y las extremidades proximales⁵.

En 2004, Heenan y Quirk¹³ publicaron una revisión de 34 años de experiencia y definieron 3 formas clínicas principales:

1) Eruptiva transitoria, con prurito desproporcionado con el número de lesiones. El prurito puede ser intenso, lo que interrumpe el sueño y, por lo general, se ve agravado por el calor. El trastorno mejora en unas pocas semanas, pero lo hace más rápidamente con el tratamiento.

2) Pruriginosa persistente: estos casos pueden tener un prurito menos grave que el tipo anterior, pero puede persistir durante meses o años mostrando sólo una respuesta moderada al tratamiento.

3) Asintomática crónica. La presentación clínica se caracteriza por pápulas persistentes, típicamente submamarias, en hombres que simulan una foliculitis⁵.

Desde un punto de vista histopatológico, en nuestro estudio se identificó como patrón más común el tipo pénfigo vulgar. Algunos estudios reportan que el patrón histopatológico más frecuente es el tipo Darier⁶ mientras que otros estudios reportan como más frecuente el patrón tipo pénfigo vulgar^{3,5,14}. Otros patrones histopatológicos observados fueron los cambios epidérmicos tipo lentigo solar y la hiperplasia epidérmica con atipia citológica y desorden arquitectural que han sido previamente reportados por Fernández-Figueras, et al⁶. Sin embargo, se trata de un número muy pequeño de pacientes. Algunos libros de texto mencionan que el patrón mixto se puede encontrar en el mismo paciente en un tercio de los casos¹⁵.

La etiopatogenia no está clara. A pesar de ser histológica, inmunohistoquímica y ultraestructuralmente similar a las enfermedades de Darier y Hailey-Hailey⁶, los pocos estudios de microscopía electrónica de la EG han mostrado cambios ultraestructurales relacionados con el deterioro de los tonofilamentos asociados a las cadherinas, con reducción en el número de desmosomas y compensación de la función defectuosa. Por lo que se cree que mutaciones del gen de la placofilina 1, placoglobina y desmoplaquina puede estar relacionado con la enfermedad¹⁶.

Asimismo, se asocia con varios factores exacerbantes como el calor y la sudoración, el aire frío y seco, la exposición a la radiación (RUV, ionizante), inmunosupresión, neoplasias, quimioterapia y condiciones dermatológicas incluyendo dermatitis alérgica de contacto, dermatitis atópica, pitiriasis

versicolor y escabiosis. Se ha observado que hay un período de latencia de varias semanas desde la exposición a estos factores hasta el desarrollo de la enfermedad lo que implica que no es resultado de la destrucción epidérmica directa, sino más bien de un cambio en la integridad de la piel que permite que sea lo suficientemente susceptible para desencadenarla. La sintomatología mejora al eliminar la exposición a los factores desencadenantes¹⁷.

Debido a que la EG parece ser más común en los hombres de edad avanzada, que a menudo muestran una piel seca, se ha pensado que la xerosis podría facilitar el desarrollo de la enfermedad⁹. Con la edad, disminuye significativamente la proliferación epidérmica, así como la producción de glándulas sudoríparas y niveles epidérmicos de lípidos por lo que los hombres viejos sudan menos y tienen la piel más seca que los hombres jóvenes. Por otra parte, la dermatitis y el prurito inespecíficos ocurren con mayor frecuencia en los hombres de edad avanzada. La piel seca en la que se produce la EG está estructuralmente deteriorada y es más susceptible a estímulos externos³. En nuestro estudio, la edad media de los pacientes fue de 65,7 años con una proporción de hombres a mujeres 5:1, las cuales fueron casi idénticas a las del estudio Scheinfeld et al³, pero diferían de las reportadas por Davis et al¹⁴ que describió una población más joven (edad media de 48 años).

Los sitios anatómicos más propensos a la EG son los secos por lo que afecta con mayor frecuencia la espalda, el sitio con el menor número de glándulas sudoríparas³. En nuestro estudio el tronco fue la ubicación más común en las muestras de biopsia, de acuerdo con la suposición de que es el área más frecuentemente involucrada.

Con anterioridad se ha descrito la variación estacional en varias enfermedades dermatológicas, utilizando datos procedentes de archivos dermatopatológicos y pequeñas encuestas no representativas. Estos estudios se han concentrado en el impacto de los factores ambientales sobre algunas enfermedades de la piel¹⁸. Estados Unidos es el único país del mundo en el que se ha realizado una descripción de la estacionalidad sobre una muestra representativa del país,

llevada a cabo a partir de los datos procedentes de la National Ambulatory Medical Care Survey 1990-1998¹⁹. El conocimiento de la estacionalidad de las enfermedades cutáneas puede ser útil en la planificación sanitaria y en la gestión de la enfermedad.

La EG ha sido reportada en muchos países y climas diferentes. Algunos estudios sugieren que su incidencia varía según la estación. Grover y Rosenbaum señalaron que fue más común en el invierno con un pico secundario en agosto. Por su parte, Parsons no observó la variación estacional de la enfermedad, pero notó pacientes con recurrencias estacionales cada verano o invierno durante 7 a 10 años^{3,9,10}. En nuestro estudio se observó que el número de biopsias con ese diagnóstico entre el segundo y el tercer trimestre del año 2020 aumentó considerablemente, periodo en el cual también se registró aumento de temperatura y baja humedad y probablemente cambios en los hábitos de vida y estrés emocional asociados al confinamiento por la pandemia de COVID-19.

La humedad ambiental al disminuir condiciona a una piel más seca; a nivel celular compromete la integridad epidérmica al reducir los niveles de lípidos epidérmicos. Tanto por vía intracelular como extracelular, el nivel de hidratación y la integridad de la piel disminuyen. Estos cambios hacen que la piel sea más susceptible a estímulos externos. La edad y sexo masculino parecen también ser factores predisponentes^{3,20,21}.

En 1984, Grover y Rosenbaum¹⁰ concluyeron que la mayoría de las asociaciones podrían explicarse en términos de fenómeno Köebner inducido por el sol. Igualmente, muchos autores han relacionado la EG con el calor y la sudoración³.

Aunque muchos han investigado la glándula sudorípara en la EG, no se ha demostrado una conexión patológica definitiva²²⁻²⁴. Sin embargo, nuestro estudio y revisión de la literatura sugiere como factor agravante de la EG a la xerosis y sudoración y disminución humedad ambiental. Igualmente, creemos que durante la pandemia, el confinamiento y el estrés pudieron condicionar a un deterioro estructural de la epidermis de manera indirecta tal y como ocurre en la enfermedad de Darier y Hailey-Hailey en las cuales, el estrés del retículo endoplásmico representa un desafío continuo

para todas las células, dada la importancia biológica central de la secreción como parte de las funciones fisiológicas normales particularmente las relacionadas con el plegamiento de proteínas^{25, 26}.

Limitaciones: se trata de un estudio retrospectivo que incluyó un pequeño número de pacientes y no se realizó el seguimiento de los casos ni se evaluó la respuesta a los tratamientos indicados.

Conclusiones

La EG es una dermatosis infrecuente en nuestro medio, observándose un brote de casos entre julio y agosto del 2020 diagnosticados por biopsia de piel en una práctica privada.

La mayoría de los pacientes eran hombres con una edad promedio de 65 años, fototipo claro y el patrón histopatológico más frecuentemente fue el tipo péufigo vulgar donde ningún paciente presentó sintomatología de COVID-19.

Se observó claramente que en los meses de abril y mayo hubo un aumento de temperatura y una disminución de la humedad; cambios que ocurrieron meses previos al diagnóstico de EG en estos pacientes y coincidieron en la mayoría de los casos con el inicio de los síntomas. Es posible que estos cambios climáticos, modificaciones en los hábitos de vida y el estrés asociados a la pandemia estén relacionados con este aumento en el número de casos.

Nuestro estudio es un pequeño aporte que apoya la hipótesis de la relación entre EG, piel xerótica, envejecida y expuesta al aire caliente y seco como factores desencadenantes●

Referencias

- Grover RW. Transient acantholytic dermatosis. *Arch Dermatol* 1970;101:426-434.
- Chalet M, Grover RW, Ackerman AB. Transient acantholytic dermatosis: a reevaluation. *Arch Dermatol* 1977;113:431-435.
- Scheinfeld N, Mones J. Seasonal variation of transient acantholytic dyskeratosis (Grover's disease). *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(2):263-8.
- Simon RS, Bloom D, Ackerman AB. Persistent acantholytic dermatosis. *Arch Dermatol* 1976;112:1429-31.
- Quirk CJ, Heenan PJ. Grover's disease: 34 years on. *Australas J Dermatol*. 2004;45:83-6.
- Fernández-Figueras MT, Puig L, Cannata P, et al. Grover Disease: A Reappraisal of Histopathological Diagnostic Criteria in 120 Cases. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(6):541-9.
- Ott A. Persistent acantholytic dermatosis with increased light sensitivity. *Z Hautkr*. 1987;62:369-70, 375-8.
- Hu CH, Michel B, Farber EM. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). A skin disorder related to heat and sweating. *Arch Dermatol* 1985;121:1439-41.
- Parsons JM. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease): a global perspective. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35: 653-66.
- Grover RW, Rosenbaum R. The association of transient acantholytic dermatosis with other skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:253-6.
- Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729
- Ramírez-Ortiz J, Castro-Quintero D, Lerma-Córdoba C, et al. Mental health consequences of the COVID-19 pandemic associated with social isolation. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2020;48(4): e930.
- Heenan PJ, Quirk CJ. Transient acantholytic dermatosis. *Br J Dermatol*. 1980;102:515-520.
- Davis MD, Dinneen AM, Landa N, et al. Grover's disease: clinicopathologic review of 72 cases. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:229-234.
- Mc Kee PH, Calonje E, Granter SR. Acantholytic disorders. In Mc Kee PH, Calonje E, Granter SR, eds. *Pathology of the skin*. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2005:139-170.
- Asahina A, Ishiko A, Saito I, et al. Grover disease following multiple bilateral blaschko lines: A rare clinical presentation with genetic and electron microscopic analyses. *Dermatology*. 2012;225(2):183-7.
- Aldana P, Khachemoune A. Grover disease: review of subtypes with a focus on management options. *Int J Dermatol*. 2020;59(5):135-143.
- González A, Arias S, Buendía A, et al. Do dermatologic diagnosis change in hot vs. cold periods of the year? a sub-analysis of the DIADERM National Sample (Spain 2016). *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110(9):734-743.
- Hancox J, Sheridan S, Feldman S, et al. Seasonal variation of dermatologic disease in the USA: a study of office visits from 1990 to 1998. *Int J Dermatol*. 2004;43(1):6-11.
- Rogers J, Harding C, Mayo A, Banks J, et al. Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons. *Arch Dermatol Res* 1996;288:765-70.
- Yoshikuni K, Tagami H, Inoue K, et al. Evaluation of the influence of ambient temperature and humidity on the hydration level of the stratum corneum. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi*. 1985;95:591-5.
- Hashimoto K, Moiin A, Chang MW, et al. Sudoriferous acrosyringial acantholytic disease. A subset of Grover's disease. *J Cutan Pathol*. 1996;23:151-164.
- Heaphy MR, Tucker SB, Winkleman RK. Benign papular acantholytic dermatosis. *Arch. Dermatol* 1976;112: 814-21.
- Antley CM, Carrington PR, Mrak RE, et al. Grover's disease: relationship of acantholysis to acrosyringia. *J Cutan Pathol*. 1998;25: 545-9.
- Sugiura K. Unfolded protein response in keratinocytes: impact on normal and abnormal keratinization. *J Dermatol Sci*. 2013;69(3):181-6.
- Kang S, Amagai M, Bruckner A, et al editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. Vol 2. 9th ed. United States: McGraw-Hill Education; 2019. p. 3949.