

Síndrome de Gianotti-crosti na pediatria: uma revisão de literatura

Gianotti-crosti Syndrome in pediatrics: a literature review

DOI:10.34117/bjdv9n1-126

Recebimento dos originais:12/12/2022

Aceitação para publicação: 09/01/2023

Sara Nunes de Brito

Especialista em Pediatria

Instituição: Hospital Materno Infantil de Brasília Dr. Antônio Lisboa

Endereço: Av. L2 Sul SGAS Quadra 608 Módulo A, Asa Sul, Brasília – DF,

CEP: 70203-900

E-mail: saranunes0606@gmail.com

Ana Laura Stahlhoefer Lavorato

Especialista em Pediatria

Instituição: Hospital Materno Infantil de Brasília Dr. Antônio Lisboa

Endereço: Av. L2 Sul SGAS Quadra 608 Módulo A, Asa Sul, Brasília – DF,

CEP: 70203-900

E-mail: anastah331@gmail.com

Natália Bueno Spicacci

Especialista em Pediatria

Instituição: Hospital Brasília

Endereço: St. de Habitações Individuais Sul QI 15, Lago Sul, Brasília – DF,

CEP: 71681603

E-mail: nataliaspicacci@gmail.com

Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

Especialista em Pediatria

Instituição: Hospital Materno Infantil de Brasília Dr. Antônio Lisboa

Endereço: Av. L2 Sul SGAS Quadra 608 Módulo A, Asa Sul, Brasília – DF,

CEP: 70203-900

E-mail: jefferson.pedcare@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O presente estudo tem o objetivo de aumentar o conhecimento sobre a Síndrome de Gianotti-Crosti (SGC), com o intuito de diminuir o subdiagnóstico e intervenções desnecessárias. **Método:** Artigos científicos relacionados ao tema foram buscados no PubMed (National Center for Biotechnology Information) e MEDLINE. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês e português que abordassem a SGC nos últimos 5 anos (2018-2022). Como resultado final, 14 artigos foram selecionados. **Resultados:** A síndrome de Gianotti-Crosti é uma erupção papular simétrica que ocorre predominantemente em crianças. As infecções virais são a principal etiologia. O diagnóstico é clínico e o tratamento é de suporte. **Conclusões:** Com o devido conhecimento, é possível realizar o manejo adequado sem intervenções desnecessárias e orientar de forma clara a evolução e benignidade da doença aos familiares.

Palavras-chave: Síndrome de Gianotti-Crosti, pele, infecção, exantema, lesões.

ABSTRACT

Objective: The present study aims to increase knowledge about Gianotti-Crosti Syndrome (GCS), in order to reduce underdiagnosis and unnecessary interventions. **Method:** Scientific articles related to the topic were searched on PubMed (National Center for Biotechnology Information) and MEDLINE. The inclusion criteria were: articles in English and Portuguese that addressed the SGC in the last 5 years (2018-2022). As a final result, 14 articles were selected. **Results:** Gianotti-Crosti syndrome is a symmetrical papular eruption that occurs predominantly in children. Viral infections are the main etiology. Diagnosis is clinical and treatment is supportive. **Conclusions:** With proper knowledge, it is possible to carry out proper management without unnecessary interventions and clearly guide the evolution and benignity of the disease to family members.

Keywords: Gianotti-Crosti Syndrome, skin, infection, rash, injuries.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Gianotti-Crosti (SGC) é uma erupção papular simétrica que ocorre predominantemente em crianças, de distribuição em rosto, glúteos e extremidades². As infecções virais são consideradas os agentes etiológicos mais comuns, na maioria das vezes infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) ou pelo vírus da hepatite B (HBV)^{1,2,15}. O diagnóstico desta doença é clínico. Exames laboratoriais são inespecíficos, dado que, os achados são comuns a várias doenças¹⁵. Uma biópsia de pele pode ser considerada se os sinais clínicos forem atípicos^{6,15}. A síndrome normalmente se resolve espontaneamente e o tratamento realizado é de suporte, nos casos em que há prurido^{2,6,15}. Apesar do bom prognóstico, a síndrome pode gerar ansiedade na família e equipe médica, uma vez que, pode ser confundida com várias outras doenças que apresentam lesões similares na pele.

O presente estudo tem o objetivo de aumentar o conhecimento sobre a síndrome de Gianotti-Crosti, reunindo de forma organizada as informações relevantes existentes nos tempos atuais, com o intuito de diminuir o subdiagnóstico e intervenções desnecessárias.

2 METODOLOGIA

Para a realização desta revisão de literatura, artigos científicos relacionados ao tema foram buscados nas seguintes bases de dados: PubMed (National Center for Biotechnology Information) e MEDLINE. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês e português que abordassem a SGC nos últimos 5 anos (2018-2022). Os critérios

de exclusão foram: artigos em outras línguas que não inglês e português, artigos que não abordem a faixa etária pediátrica e artigos publicados antes de 2018.

A partir desta busca, inicialmente foram encontrados 180 resultados no MEDLINE e 256 resultados no PubMed. Na primeira base de dados foram selecionados 22 artigos, e na segunda base 17 artigos. Os outros foram descartados por não abordarem o tema deste estudo.

Dentre as 39 publicações escolhidas, 25 artigos restaram após serem descartados os artigos duplicados. Entre os restantes, 3 foram excluídos por abordarem apenas a faixa etária adulta.

Após nova análise, foram retirados 9 artigos por não contemplarem a SGC. Como resultado final, 14 artigos foram selecionados para realizar a revisão de literatura.

3 DISCUSSÃO

3.1 EPIDEMIOLOGIA

A SGC afeta predominantemente crianças menores de 6 anos^{1,2,4,6,8}. Nesta faixa etária não há predileção por sexo. No entanto, também pode ocorrer em crianças maiores, adolescentes e adultos, sendo o sexo feminino mais acometido na população adulta^{1,2}. Não há evidência de prevalência da doença em nenhuma raça. Já quando se trata de história pessoal ou familiar, a SGC é mais comum em pessoas com história de atopia, principalmente dermatite atópica^{2,5}. A IgE também pode desempenhar um papel no início da doença em crianças expostas aos agentes agressores^{2,4}.

Quanto a sazonalidade, a síndrome é mais frequente na primavera e no verão^{2,4}. Possui distribuição mundial, no entanto, como é frequentemente subdiagnosticada, não há dados sobre sua incidência real^{1-3,7}.

3.2 ETIOLOGIA

As infecções virais são a principal etiologia, sendo o vírus da hepatite B e o vírus Epstein-Barr os mais comumente envolvidos. O EBV é atualmente o agente mais frequente desde que a imunização contra o HBV foi implementada no programa nacional de vacinação da maioria dos países^{1,2}. Outros agentes também já foram associados como causadores: enterovírus, citomegalovírus, parvovírus, coxsackie, parainfluenza, vírus da hepatite A, rotavírus, vírus sincicial, vírus herpes simplex, herpesvírus humano 6, papilomavírus humano^{1,2,5,8,9}. Há autores que incluem hepatite C, vírus da gripe, vírus da

rubéola, adenovírus, vírus do molusco contagioso, vírus da paravaccinia, vírus da caxumba e vírus da imunodeficiência humana². Algumas bactérias também são consideradas agentes causadores como: *Mycoplasma pneumoniae* e *estreptococos beta-hemolítico*^{1,2,5,8}. E também *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Bartonella henselae* e *Borrelia burgdorferi*².

3.2.1 Casos idiopáticos também já foram descritos^{1,2,6}

A síndrome de Gianotti-Crosti também pode ocorrer após vacinação, sendo já descrita com imunização para hepatite A, hepatite B, influenza, Haemophilus influenza tipo b (Hib), difteria-tétano-coqueluche (DPT), poliomielite oral, sarampo-rubéola-caxumba, bacilo de Calmette e Guérin (BCG) e vacinas contra a encefalite B japonesa². Um relato de caso de 2018, trouxe um caso de SGC após vacinação contra o vírus da varicela zoster, ainda não havia sido documentada tal associação até então¹⁰. Em um estudo caso-controle recente de 116 crianças com idade inferior a 5 anos, uma relação temporal foi encontrada entre a administração de vacinas orais contra poliomielite e o desenvolvimento da síndrome de Gianotti-Crosti^{2,9}. Foi observado que as vacinas vivas e combinadas aumentam a chance de desenvolver a síndrome. O tempo médio de desenvolvimento do exantema pós-vacinação varia de 2 a 21 dias. O risco de desenvolver a SCG é maior quando uma infecção viral está presente no momento da vacinação².

No contexto da pandemia da COVID-19, exantemas virais com possível associação a esse vírus foram relatados em pacientes pediátricos. Um relato de caso de 2021, trouxe um paciente de 10 meses que apresentou erupção cutânea em suas nádegas e se espalhou para as extremidades e bochechas, 4 semanas após apresentar febre e tosse com um swab positivo de reação em cadeia da transcriptase-polimerase reversa (RT-PCR) de SARS-CoV-2. Ao contrário da maioria das erupções cutâneas que aparecem durante a fase ativa da COVID-19, a SGC aparece após a resolução da infecção⁵.

3.3 FISIOPATOGENIA

A fisiopatogenia exata não é conhecida. Uma hipótese, é que a síndrome de Gianotti-Crosti resulta de uma reação de hipersensibilidade local tardia (tipo 4) na derme a vários patógenos e vacinas^{2,4}. Acredita-se que a síndrome resulta de uma resposta imunológica e não de uma manifestação primária de uma infecção^{2,4,12}. Foram achados linfócitos CD4 positivos no infiltrado dérmico, linfócitos CD8 positivos na junção

dermoepidérmica e células de Langerhans CD1 positivas na pápula^{5,10}. O infiltrado inflamatório dentro das lesões consiste em células dendríticas e células T, sugerindo que a vacinação e/ou uma resposta imune de hipersensibilidade induzida por vírus caracterizam a síndrome^{4,10}. O aumento da atividade da beta defensina-4 humana na epiderme em resposta a um patógeno pode ter um papel a desempenhar atuando como agente quimiostático².

Como dito anteriormente, o IgE pode ter relação com a doença, isto porque foi observado que a Síndrome de Gianotti-Crosti é mais comumente observada em pacientes com IgE sérica elevada^{2,4}. Isso ocorre principalmente em pacientes com síndrome hipereosinofílica idiopática e síndrome da hiperimmunoglobulina E².

Com relação a COVID-19, suspeita-se que se crie imunocomplexos, levando os linfócitos CD4 positivo T a produzirem citocinas e recrutarem linfócitos CD8 positivo citotóxicos nos estágios posteriores de seu curso natural⁵.

3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal manifestação é cutânea. Ela tem início súbito e apresentam-se como exantema maculopapular ou papulovesicular (de aspecto liquenóide), achatado, variando de 1–10mm de diâmetro, com distribuição simétrica^{1,2,6}. Quanto a coloração, as lesões podem ser normocrômicas, eritematosas ou acastanhadas^{1,2,8}. Elas não desaparecem sob pressão, podem coalescer e formar placas¹. Os locais mais comuns de distribuição são face, nádegas, superfícies extensoras dos membros e pés^{1,2,5,6,8}. Há relatos de também envolver o tronco¹. Unhas e superfícies mucosas são poupadas^{1,6}. O tórax anterior, as palmas das mãos e dos pés costumam não serem afetados^{1, 4}. Novas lesões podem continuar a surgir por várias semanas². As lesões da SGC podem ter prurido ou não. Quando presente, o prurido é geralmente leve a moderado, mas pode tornar-se intenso^{1,2}. Além disso, as lesões geralmente não são dolorosas².

A SGC foi recentemente classificada como exantema paraviral, o que significa que suas características não são as mesmas de um exantema viral clássico, mas estão relacionadas¹.

Quanto às manifestações extracutâneas, os sintomas da doença desencadeante costumam estar presentes, podendo haver sintomas respiratórios, sintomas gastrointestinais, mal-estar e febre^{1,2,8,11}. Essas manifestações geralmente surgem na semana anterior ao aparecimento das lesões^{1,2}. Os sintomas sistêmicos podem cessar antes

do aparecimento das lesões cutâneas ou sobrepô-las^{1,2}. As linfadenopatias estão presentes em 25%–35% dos pacientes, aparecendo mais frequentemente nas regiões cervical, axilar e inguinal. Esplenomegalia não costuma ocorrer^{1,2}. Em contrapartida, o envolvimento hepático pode aparecer, associado principalmente com o EBV, HBV e citomegalovírus². Manifesta-se geralmente como hepatomegalia e/ou hepatite anictérica^{1,2}.

Ocasionalmente, as lesões podem ser do tipo molusco contagioso². A lesão na forma hemorrágica é mais frequentemente associada à infecção pelo HBV e costuma aparecer em áreas mais propensas ao trauma¹. O fenômeno de Koebner (aparecimento de lesões em locais de trauma ou fricção) pode ser observado durante a fase inicial da doença^{2,6,8}. Em 2018, foi descrito um caso com manifestação vesicobolhosa em uma criança de 1 ano e 10 meses de idade³. As lesões na forma hemorrágica e vesicobolhosas são consideradas raras na SGC².

Em 2021, foi descrito um caso de uma criança de 6 anos, com a Síndrome de Gianotti-Crosti desenvolvida simultaneamente com eritema multiforme, 5 dias após a segunda dose da vacina contra sarampo e rubéola¹³.

3.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico^{2,4,7}. Ele baseia-se no início abrupto da lesão característica citada acima². Uma biópsia de pele pode ser considerada se a erupção for atípica (aparência atípica, localização não acral ou persistência da erupção por mais de 6 meses)^{2,4,6}.

Geralmente, não são necessárias investigações para a síndrome de Gianotti-Crosti, a menos que haja fatores de risco para infecções associadas mais raras, como hepatite B, e pacientes com achados clínicos extracutâneos^{8,11}. O agente infeccioso também deve ser identificado: se a criança estiver imunossuprimida, quando a erupção cutânea estiver associada a distúrbios funcionais ou uma saúde prejudicada ou se houver uma mulher grávida no ambiente próximo da criança¹⁴.

Em geral, não é necessário realizar exame laboratorial para realizar o diagnóstico da SGC, mas, se o fizer, pode-se observar: linfocitose ou linfopenia, monocitose (principalmente nos casos de infecção por EBV), transaminases elevadas (mais pronunciadas quando há hepatite associada)¹. Também há descrição de leucocitose ou leucopenia por alguns autores^{2,4}.

O exame anatomopatológico é pouco específico e as alterações podem incluir acantose, hiperqueratose, paraceratose focal, espongirose, vesículas, edema da derme papilar com extravasamento de eritrócitos e vasculite linfocítica^{1,2,13}. A paraceratose é descrita com intensa infiltração perivascular com linfócitos e histiócitos na derme superior e capilares dérmicos dilatados^{2,4}. Há também descrição de infiltração por células mononucleares¹.

A análise imuno-histoquímica mostra que a maioria dos linfócitos são células T CD4 positivo e CD8 positivo⁴.

3.6 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Entre os diagnósticos diferenciais, podemos incluir: exantema viral inespecífico, urticária papular, doença mão-pé-boca, eritema infeccioso, acrodermatite enteropática, eritema multiforme, exantema látero-torácico unilateral, escabiose, molusco contagioso, doença de Kawasaki, síndrome do exantema pápulo-purpúrico em luvas e meias, queratose pilar, líquen nítido, líquen plano, reação causada por drogas, dermatite atópica, pitiríase rósea, pitiríase liquenoide e varioliforme aguda, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite de imunoglobulina A^{2,7}. Outras condições que podem ser confundidas com SGC são: picadas de insetos, pustulose eosinofílica da infância, dermatite herpetiforme⁶.

As características clínicas que podem ajudar no diagnóstico diferencial são o início, duração, presença e intensidade do prurido e cor da erupção⁷. Além disso, a SGC pode ser diferenciada por sua distribuição simétrica, localização acral e morfologia característica da erupção (pápulas ou papulovesículas monomorfas, de topo achatado)².

3.7 TRATAMENTO

O tratamento desta patologia é baseado em medidas sintomáticas e de suporte, visto que a SGC é uma doença benigna e autolimitada^{1,2,4,6,14}. Algumas fontes recomendam o controle do prurido com loções tópicas como calamina, pramoxina, mentol, cânfora, polidocanol^{1,2,11,12}. Anti-histamínico oral também pode ser indicado^{1,2,11}. Corticosteróides tópicos ou sistêmicos podem ser usados em casos mais graves¹⁻³. É descrito que o uso de corticoide tópico é eficaz na redução da duração da doença². Se for identificada uma condição subjacente, ela deve ser tratada se for possível².

Em se tratando da síndrome de Gianotti-Crosti por si só, não é necessário isolamento, visto que, não é uma doença contagiosa. No entanto, a infecção associada pode ser contagiosa e podem ser necessárias medidas adequadas².

3.8 PROGNÓSTICO

Esta síndrome possui um bom prognóstico, com resolução espontânea das lesões^{2,4,6,8,12}. O tempo médio para o desaparecimento da erupção varia entre 10 dias e 6 meses^{1,4,11}. Entretanto, alguns autores referem que a duração pode chegar até 12 meses^{1,4}. Nesses casos de longa duração, o granuloma anular papular disseminado pode ser mimetizado⁶. Um estudo publicado em 2021 detectou que níveis mais altos de IgE tem relação com um curso mais crônico da síndrome de Gianotti-Crosti¹².

Durante as primeiras 2-3 semanas, novas lesões podem aparecer, com sua distribuição tornando-se progressivamente mais típica¹. Após a resolução da manifestação cutânea, algumas crianças mantêm lesões hipo ou hiperpigmentadas que podem durar até 6 meses, mas não costumam deixar cicatrizes^{1,2}.

A recorrência da doença não é comum, mas existem relatos^{1,2,4,12}. Recentemente, em 2021, foi relatado o caso de uma criança de 2 anos que apresentou dois episódios de SGC associado à vacinação ao longo de 3 meses⁴.

Quando há manifestação extracutânea, sabe-se que as adenopatias ou hepatomegalia, tendem a regredir mais lentamente¹. Se o envolvimento hepático estiver presente, o acompanhamento é aconselhado por causa de um risco aumentado de progressão para doença hepática crônica⁷.

4 CONCLUSÕES

A SGC é uma doença benigna e autolimitada, entretanto ainda gera muita ansiedade na família pela falta do diagnóstico preciso e adequada orientação. Estudos como esse são sempre importantes, para aumentar o conhecimento sobre esta patologia que é muito subdiagnosticada. Com o devido conhecimento, é possível realizar o manejo adequado sem intervenções desnecessárias e orientar de forma clara a evolução e benignidade da doença aos familiares.

REFERÊNCIAS

- 1 - Afonso A, Cachão J, Pinto Junior VL, Gouveia T. Gianotti-Crosti syndrome: a challenging exanthema. *BMJ Case Rep.* 2021 Apr 1;14(4):e240747. doi: 10.1136/bcr-2020-240747. PMID: 33795277; PMCID: PMC8023728.
- 2 - Leung AKC, Sergi CM, Lam JM, Leong KF. Gianotti-Crosti syndrome (papular acrodermatitis of childhood) in the era of a viral recrudescence and vaccine opposition. *World J Pediatr.* 2019 Dec;15(6):521-527. doi: 10.1007/s12519-019-00269-9. Epub 2019 May 27. PMID: 31134587.
- 3 - Marcassi AP, Piazza CAD, Seize MBMP, Cestari SDCP. Atypical Gianotti-Crosti syndrome. *An Bras Dermatol.* 2018 Mar;93(2):265-267. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186726. PMID: 29723358; PMCID: PMC5916403.
- 4 - Assaf J, Stephan F, Zeinaty P, Tomb R. A case of recurrent vaccine-triggered Gianotti-Crosti syndrome. *Future Sci OA.* 2021 Mar 4;7(6):FSO695. doi: 10.2144/fsoa-2020-0200. PMID: 34046199; PMCID: PMC8147752.
- 5 - Swali RN, Lee EB, Adams JL. Gianotti-crosti syndrome in the setting of recent coronavirus disease-19 infection. *Pediatr Dermatol.* 2021 May;38(3):629-631. doi: 10.1111/pde.14518. Epub 2021 Feb 28. PMID: 33641205; PMCID: PMC8013985.
- 6 - Knöpfel N, Noguera-Morel L, Latour I, Torrelo A. Viral exanthems in children: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2019 May-Jun;37(3):213-226. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.009. Epub 2019 Jan 11. PMID: 31178104.
- 7 - Alexandre S, Constante AR, Abdula Z, Santos S. Just one more rash? *BMJ Case Rep.* 2019 Feb 28;12(2):e228751. doi: 10.1136/bcr-2018-228751. PMID: 30824468; PMCID: PMC6398668.
- 8 - Wells L, Mahil S. Rash on extensor surfaces of a child. *BMJ.* 2018 Jan 11;360:j5547. doi: 10.1136/bmj.j5547. PMID: 29326283.
- 9 - Zawar V, Chuh A. A case-control study on the association of pulse oral poliomyelitis vaccination and Gianotti-Crosti syndrome. *Int J Dermatol.* 2017 Jan;56(1):75-79. doi: 10.1111/ijd.13451. PMID: 27943306.
- 10 - Shibata T, Yanagishita T, Oshima Y, Watanabe D. Case of Gianotti-Crosti syndrome following varicella zoster virus vaccination. *J Dermatol.* 2019 Jan;46(1):e36-e38. doi: 10.1111/1346-8138.14500. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897138.
- 11 - Neves IM, Nogueira MV, Patraquim C, Alves MC. Gianotti-Crosti syndrome: a frequent but underdiagnosed rash. *BMJ Case Rep.* 2021 Aug 11;14(8):e244988. doi: 10.1136/bcr-2021-244988. PMID: 34380692; PMCID: PMC8359529.
- 12 - Bassi A, Pedaci F, Oranges T, Azzari C, Galli L, Ricci S, Filippeschi C, Venturini E. The Serum Immunoglobulin E Level: Is There a Relationship With the Clinical Course of the Gianotti-Crosti Syndrome? *Front Pediatr.* 2021 Feb 25;9:643341. doi: 10.3389/fped.2021.643341. PMID: 33718308; PMCID: PMC7947791.

13 - Oka M. Simultaneous Development of Gianotti-Crosti Syndrome and Erythema Multiforme Following Second Dose of Measles-rubella Vaccine. *Acta Derm Venereol.* 2021 Apr 26;101(4):adv00438. doi: 10.2340/00015555-3808. PMID: 33880572.

14 - Besbes A, Korbi M, Besbes F, Elelmi Y. Extraoral exanthem revealing Gianotti-Crosti syndrome in a young child: A case report. *Clin Case Rep.* 2021 Oct 15;9(10):e04957. doi: 10.1002/ccr3.4957. PMID: 34691461; PMCID: PMC8517587.

15 - Chuh A. Gianotti-Crosti syndrome (papular acrodermatitis). Levy ML, Edwards MS, Ofori AO, eds. UpToDate [Acesso Set 2022]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/gianotti-crosti-syndrome-papular-acrodermatitis?source=search_result&search=gianotti+crosti&selectedTitle=1~7