

Síndrome de Gianotti-Crosti: aspectos clínicos, laboratoriais e perfis sorológicos observados em 10 casos procedentes de Belém-PA (Brasil)*

*Gianotti-Crosti syndrome: clinical, laboratorial features, and serologic profiles of 10 cases from Belém, State of Para, Brazil**

Daniela A. Lima¹Daniela M. Rocha²Mario F. R. Miranda³

Resumo: FUNDAMENTOS: A síndrome de Gianotti-Crosti (SGC) é uma doença rara e autolimitada caracterizada por erupção eritematopapulosa acrolocalizada e simétrica. Relaciona-se, na maioria das vezes, com infecção pelos vírus da hepatite B e Epstein-Barr, porém há poucas publicações relacionando a SGC com herpesvírus humano tipo 6 (HHV6).

OBJETIVO: Estudar aspectos clínicos e laboratoriais e investigar a participação de patógenos virais na etiologia de casos de SGC procedentes de Belém-PA.

PACIENTES E MÉTODOS: Dez crianças com diagnóstico clínico de SGC foram investigadas no período de agosto de 1996 a dezembro de 2002, utilizando-se provas laboratoriais de rotina e pesquisa de anticorpos séricos específicos para determinados vírus. O diagnóstico de SGC estabeleceu-se quando, além de aspectos clínicos considerados compatíveis, um ou mais dos seguintes critérios estavam presentes: elevação das enzimas hepáticas, linfocitose, positividade sorológica para um ou mais agentes virais ou história de vacinação prévia.

RESULTADOS: Seis pacientes (60%) apresentaram evidência de infecção primária pelo HHV6 demonstrada pela presença de anticorpos específicos da classe IgM.

CONCLUSÃO: A detecção de anticorpos anti-HHV6 da classe IgM em seis dos pacientes apresentados sugere um possível papel etiológico desse vírus na doença, recomendando-se que seja acrescentado ao painel sorológico rotineiramente pesquisado em processos exantemáticos com morfologia sugestiva de SGC.

Descritores: acrodermatite; anticorpos anti-hepatite C; exantema; herpesvirus 6 humano.

Abstract: BACKGROUND: Gianotti-Crosti syndrome (GCS) is a rare, self-limited disease characterized by a symmetrical erythematopapulous, acral-based eruption. In most cases a definite relationship with a viral infection can be established, especially when hepatitis B or Epstein-Barr viruses are involved. However, few case reports on associations between GCS and human herpesvirus 6 (HHV6) have been published to date.

OBJECTIVE: To study clinical and laboratorial aspects as well as to investigate the role of viral pathogens in the etiology of GCS cases from Belem (PA), Brazil.

PATIENTS AND METHODS: From August 1996 to December 2002, ten children with a clinical diagnosis of GCS were investigated through routine laboratory exams and serologically screened for several virus specific antibodies. A diagnosis of GCS was considered for cases that presented clinical aspects considered suggestive, together with one or more of the following criteria: elevated titers of hepatic enzymes, lymphocytosis, positive viral serology or history of a prior vaccination.

RESULTS: Six out of 10 children (60%) showed evidence of HHV6 primary infection, as demonstrated through specific IgM-antibody positivity.

CONCLUSION: Anti-HHV6-IgM antibody positivity in 6/10 patients suggests that the pathogen can play a role in the etiology of GCS. Consequently, the authors recommend that this virus is added to the routine serological tests when exanthematous processes are concerned, especially those with a morphology suggestive of GCS.

Key-words: acrodermatitis; hepatitis C antibodies; exanthema; herpesvirus 6, human.

Recebido em 19.01.2004. / Received on January 19, 2004.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 30.10.2004. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication on October 30, 2004.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará (UFPA) e Hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (HFSCMP) – Av. Generalíssimo Deodoro, no 1, 66055-240 Belém-PA. / Work done at Dermatology Service, Federal University of Pará (UFPA) and Hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (HFSCMP) – Av. Generalíssimo Deodoro, no 1, 66055-240 Belém-PA, Brazil.

¹ Médica residente R3 de Dermatologia da UFPA/HFSCMP. / MD, Resident R3 of Dermatology, UFPA/HFSCMP.

² Médica dermatologista, ex-residente de Dermatologia da UFPA/HFSCMP. / MD, dermatologist, ex-resident of Dermatology, UFPA/HFSCMP.

³ Professor adjunto 4 de Dermatologia da UFPA. / Adjunct professor 4 of Dermatology, UFPA.

©2004 by Anais Brasileiros de Dermatologia

An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(6):699-707, nov/dez. 2004.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Gianotti-Crosti (SGC) foi descrita pela primeira vez em 1955 por Gianotti como uma erupção papulosa, monomorfa, autolimitada, simetricamente distribuída na face, região glútea e nas extremidades, ocorrendo em crianças de dois a seis anos de idade.¹ Em 1970, Gianotti e Crosti associaram-na à infecção pelo vírus da hepatite B2. Posteriormente foram observadas erupções cutâneas idênticas à da SGC, mas sem evidência de infecção aguda pelo vírus da hepatite B. Durante a investigação etiológica dos casos aqui apresentados, verificou-se que eram decorrentes de diferentes agentes infecciosos, principalmente virais (Tabela 1).²⁻¹⁸ Na literatura consultada, há apenas duas referências^{5,7} ao HHV6 como causador da doença.

O curso da SGC é benigno e autolimitado, desaparecendo as manifestações em prazo que varia de duas a oito semanas, sem recorrências.^{3,4,6,7,10,14-16} As lesões cutâneas são em geral assintomáticas, excepcionalmente pruriginosas.^{4,7,8,10,13,14,16} Por vezes há pródromos sugestivos de infecção respiratória alta. O estado geral mantém-se inalterado ou ocorrem sintomas tais como mal-estar, febre, náuseas, vômitos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e/ou quadro de hepatite anictérica aguda. Uma linfocitose, eventualmente com presença de linfócitos atípicos no sangue periférico, pode ainda ser observada.^{3,7-10,13-15}

MATERIAL E MÉTODOS

No período de agosto de 1996 a dezembro de 2002, 10 crianças procedentes da cidade de Belém, com idades compreendidas entre um mês e 10 anos (média: 2 anos e 2 meses), apresentando erupção papulosa acrolocalizada, com aspectos morfológicos compatíveis com a SGC foram estudadas. Sete eram do sexo masculino, e três, do feminino. Todas foram submetidas aos seguintes exames laboratoriais: hemograma, VHS e provas de função hepática. Pesquisa de

INTRODUCTION

Gianotti-Crosti syndrome (GCS) was described for the first time in 1955 by Gianotti as a papular, monomorphic eruption, self-limited, and symmetrically distributed in the face, in the gluteal area and in the extremities. It occurs in children from two to six years of age.¹ In 1970, Gianotti and Crosti reported a relationship of this infection with hepatitis B virus.² Later, cutaneous eruptions identical to those of GCS were observed without evidence of acute infection by hepatitis B virus. During the etiological investigation of the cases presented here, it was verified that these eruptions may be caused by various infectious agents, mainly viral (Table 1).²⁻¹⁸ In the literature consulted, there were only two references^{5,7} to HHV6 as a cause of the disease.

The course of GCS is benign and self-limited, the manifestations disappearing within two to eight weeks, with no recurrence.^{3,4,6,7,10,14-16} The cutaneous lesions are generally asymptomatic, but exceptionally pruriginous.^{4,7,8,10,13,14,16} At times there are prodromes suggestive of an upper respiratory tract infection. General health status usually remains unaffected, although symptoms may occur such as indisposition, fever, nausea, vomiting, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and/or a picture of acute anicteric hepatitis. Lymphocytosis, with occasional presence of atypical lymphocytes in the peripheral blood, may also be observed.^{3,7-10,13-15}

MATERIAL AND METHODS

From August 1996 to December 2002, a study was made of ten children in the city of Belem, with ages ranging between one month and ten years (mean: 2 years and 2 months), presenting acral-based papular eruptions with morphologic aspects compatible with GCS. Seven were boys and three, girls. The following laboratory exams were performed in each case: hemogram, ESR and hepatic function tests. Serology was performed for antibodies specific to the

Tabela 1: Agentes até o momento já relacionados com casos de SGC
Table 1: Agents that have been associated with SGC cases, to date

Etiologia / Etiology	
Vírus	HBV, ^{2,4,6-16,18} HCV, ^{4,9,14} HAV, ^{4,8-10,13,14} EBV, ^{3,4,6-11,13-17} CMV, ^{3,4,7-11,13-16} HHV ^{6,5,7} vírus Coxsackie A-16 B-4 e B-5, ^{3,4,7-11,13-15,17} adenovírus, ^{9,14} vírus sincicial respiratório, ^{4,7-11,13-15} vírus parainfluenza, ^{3,4,7,9-11,13-15} parvovírus B-19, ^{7,9-11,14} rotavírus, ^{9,14} vírus da rubéola, ^{9,14} echovírus 7 e 9, ^{10,13} poliovírus, ^{4,10,13} vírus da parotidite, ¹⁰ HIV-1, ^{4,11,14,15} poxvirus, ¹¹ enterovírus ^{11,15}
Viruses	HBV ^{2,4,6-16,18} HCV ^{4,9,14} HAV ^{4,8-10,13,14} EBV ^{3,4,6-11,13-17} CMV ^{3,4,7-11,13-16} HHV ^{6,5,7} Coxsackie virus A-16, B-4 and B-5, ^{3,4,7-11,13-15,17} adenovirus, ^{9,14} respiratory syncytial virus, ^{4,7-11,13-15} parainfluenza virus, ^{3,4,7,9-11,13-15} parvovirus B-19, ^{7,9-11,14} rotavirus, ^{9,14} rubella virus, ^{9,14} echovirus 7 and 9, ^{10,13} poliovirus, ^{4,10,13} parotiditis virus, ¹⁰ HIV-1, ^{4,11,14,15} poxvirus, ¹¹ enterovirus ^{11,15}
Bactérias	Estreptococo beta-hemolítico do grupo A, ^{4,8,9,14,15} <i>Mycobacterium avium</i> intracellulare ^{4,9,14}
Bacteria	Group A <i>b-hemolytic streptococci</i> , ^{4,8,9,14,15} <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> ^{4,9,14}
Vacinas	Difteria-tétano-pertussis/DPT, ^{3,7-9,11,13,14,18} Difteria-pertussis/DP, ^{3,7-9,11,13,14,18} Antipoliomielite, ^{3,7-11,13,14,18} Antiinfluenza, ^{3,8,9,11,13,14,18} BCG, ^{3,8,10,11,13} MMR, ^{3,8,11,13,18} Antivaríola, ^{3,8,10,11,13} Anti-sarampo, ¹⁸ Anticaxumba ¹⁸
Vaccines	<i>Diphtheria-pertussis-tetanus /DPT</i> , ^{3,7-9,11,13,14,18} <i>Diphtheria-pertussis /DP</i> , ^{3,7-9,11,13,14,18} <i>antiPoliomyelitis</i> , ^{3,7-11,13,14,18} <i>antiInfluenza</i> , ^{3,8,9,11,13,14,18} <i>BCG</i> , ^{3,8,10,11,13} <i>MMR</i> , ^{3,8,11,13,18} <i>Anti-smallpox</i> , ^{3,8,10,11,13} <i>Anti-measles</i> , ¹⁸ <i>Anti-mumps</i> ¹⁸

anticorpos séricos específicos para os vírus EBV, HHV6, parvovírus B19, CMV, HBV, HAV, HCV, vírus sincicial respiratório e vírus da rubéola foi realizada com algumas exceções pontuais discriminadas na tabela 3. Em seis casos, uma biópsia de lesão cutânea foi praticada, e os cortes corados pela hematoxilina-eosina (H-E). Aspectos histopatológicos não foram considerados como critério diagnóstico, servindo, entretanto, para excluir outras afecções. O diagnóstico de SGC estabeleceu-se por correlação clinicolaboratorial quando, além de aspectos clínicos considerados compatíveis, um ou mais dos seguintes critérios estavam presentes: elevação dos níveis de enzimas hepáticas; linfocitose com ou sem linfócitos atípicos ou síndrome mononucleose-simil; positividade sorológica para um ou mais dos agentes virais, com indícios de infecção recente; e/ou história de vacinação recente. No caso atribuído ao HCV, considerouse a transmissão vertical mãe/feto, sorologicamente confirmada, como critério isolado válido. Por indisponibilidade de meios, deixaram de ser realizadas provas moleculares.

RESULTADOS

Todos os pacientes apresentavam erupção cutânea monomorfa, simétrica, constituída por pápulas eritematosas ou pardacentas, por vezes liquenóides, com diâmetro variando de um a 5mm, predominantemente localizadas na face (Figura 1) e nos membros (Figuras 2 e 3). O tronco estava acometido em nove casos, em geral de forma menos intensa. Cinco pacientes referiam prurido. Febre foi observada em sete casos, linfadenopatia em quatro e manifestações catarrais respiratórias em um. Em todos os casos, constatou-se remissão espontânea do quadro num período de tempo que variou de uma semana a seis meses (Tabela 2). Durante a evolução foram prescritos apenas medicamentos sintomáticos sistêmicos, incluindo anti-histamínicos e antitérmicos, quando necessário. Linfocitose, eventualmente com linfócitos atípicos, foi observada em cinco casos. As transaminases apresentaram discreta elevação em quatro pacientes. Aumento de bilirrubinas ocorreu apenas no caso relacionado com hepatite C. Em dois pacientes, encontravam-se também elevados os níveis de fosfatase alcalina. Anemia microcítica e hipocrômica foi observada em sete pacientes.

A tabela 3 apresenta os resultados das provas sorológicas virais. Anticorpos anti-HHV6 da classe IgM estavam presentes em seis pacientes, em um dos quais associados com positividade para antiEBV-IgM, sugerindo co-infecção recente. Em dois casos, a sorologia foi positiva somente para antiEBV-IgM. Outra criança, nascida de mãe portadora do vírus HCV, apresentou anti-HCV positivo. O paciente nº5, cuja possível etiologia se atribuiu à vacina tríplice DPT, foi submetido apenas a sorologias para hepatites virais. Ressalte-se que resultaram negativas, em todos os pacientes, as pesquisas de HBsAg e anti-HBc IgM.

DISCUSSÃO

Um amplo espectro de agentes infecciosos tem sido incriminado como causa da SGC (Tabela 1), figurando o EBV como patógeno mais freqüente, seguido pelo vírus da

viruses EBV, HHV6, parvovirus B19, CMV, HBV, HAV, HCV, syncytial respiratory virus and rubella virus. Any exceptions to these procedures are described in Table 3. In six cases, biopsies of cutaneous lesions were collected and stained with hematoxylin and eosin (H-E). Histopathological aspects were not considered as diagnostic criteria, serving rather to exclude the possibility of other diseases. The diagnosis of GCS was established by a correlation between clinical and laboratorial factors. In addition to the clinical aspects considered compatible with this diagnosis, one or more of the following criteria were present: increase in hepatic enzyme levels, lymphocytosis with or without atypical lymphocytes or a mononucleosis-like syndrome, positive serologic results for one or more viral agents with indices of recent infection, and/or a history of recent vaccination. In the case attributed to HCV, it was considered to be a vertical transmission from mother to fetus, confirmed serologically, as a valid isolated criterion. Due to a lack of resources, molecular tests were not accomplished.

RESULTS

All the patients presented symmetrical cutaneous monomorphic eruptions, consisting of erythematous papules, brownish and at times lichenoid, with a diameter varying from 1 to 5 mm. These were predominantly located in the face (Figure 1) and limbs (Figures 2 and 3). The trunk was involved in nine cases, but generally with less intensity. Five patients complained of pruritus. Fever was observed in seven cases, lymphadenopathy in four and respiratory catarrhal manifestations in one. In all of the cases, spontaneous remission of the condition occurred within one week to six months (Table 2). During the course of the disease only systemic symptomatic medications were prescribed; including antihistaminic and antipyretic agents, when necessary. Lymphocytosis, occasionally with atypical lymphocytes, was observed in five cases. Transaminases presented a discreet elevation in four patients. An increase of bilirubin occurred only in the case related to hepatitis C. In two patients, high levels of alkaline phosphatase were also found. Microcytic and hypochromic anemia was observed in seven patients.

Table 3 shows the results of the serological viral tests. Antibodies against HHV6 of IgM class were present in six patients, one of which was associated with positivity to anti-EBV-IgM, suggesting a recent co-infection. In two cases, the serology was positive only to anti-EBV-IgM. Another child, with a HCV infected mother, presented a positive anti-HCV reaction. Patient number 5, whose possible etiology was attributed to the triple DPT vaccine, was only submitted to serologic testing for viral hepatitis. It is notable that, in all the patients, the tests for HBsAg and anti-HBc IgM lead to negative results.

DISCUSSION

A wide spectrum of infectious agents has been suspected to cause GCS (Table 1), with EBV figuring as the most frequent pathogen, followed by hepatitis B virus.^{3,7,13}

Tabela 2: Dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos dos pacientes
 Table 2: Agents that have been associated with SGC cases, to date

Caso N° Case N°	Idade/sexo Age/sex	Sintomas associados Associated symptoms	Distribuição das lesões Distribution of the lesions	Exames laboratoriais Laboratorial exams	Histopatológico Histopathology	Tempo de evolução da doença Disease duration
1	1m/M 1 m/M	Febre Fever	Face, tronco, membros Face, trunk, limbs	Anemia, aumento de bilirubinas Anemia, increased bilirubin levels	Dermatite perivascular superficial e profunda sugestiva de reação de hipersensibilidade Superficial and profound perivascular dermatitis, suggestive of hypersensitivity reaction	1 semana 1 week
2	6m/M 6 m/M	Manifestações gripais Flu-like symptoms	Tronco, membros Trunk, limbs	Anemia, leucocitose c/ linfocitose, aumento de f.alcalina e transaminases Anemia, leukocytosis with lymphocytosis increased alkaline phosphatase and transaminases	NR / NA	6 meses 6 months
3	1 ano/M 1 yr/M	Febre Fever	Face, tronco, membros Face, trunk, limbs	Leucocitose c/ linfocitose, aumento de transaminases Leukocytosis with lymphocytosis increased transaminases	Dermatite perivascular, superficial Superficial perivascular, dermatitis	1 mês 1 month
4	1ano/F 1 yr/F	Febre, prurido, adenomegalia cervical discreta Fever, pruritus, discrete cervical adenomegaly	Face, tronco, membros Face, trunk, limbs	Anemia, leucocitose c/ linfocitose Anemia, leukocytosis with lymphocytosis	Dermatite psoríaseiforme superficial Superficial psoriasisiform dermatitis	2 meses 2 months
5	6 anos/M 6 yrs/M	Prurido Pruritus	Face, tronco, membros Face, trunk, limbs	Sem alterações No alterations	Dermatite espongiótica e de interface (tipo líquenóide), superficial Superficial spongioid and interface (lichenoid-like) dermatitis	1 mês e 7 dias 1 month and 7 days
6	10m/M 10 m/M	Febre, adenomegalia cervical e supraclavicular Fever, cervical and supraclavicular adenomegaly	Face, membros Face, limbs	Anemia Anemia	NR / NA	1 mês 1 month
7	10 anos/F 10 yrs/F	Prurido Pruritus	Tronco, e membros Trunk, limbs	Aumento da fosfatase alcalina Increased alkaline phosphatase	NR / NA	1 mês 1 month
8	9m/F 9 m/F	Febre, prurido, adenomegalia cervical e retroauricular discreta Fever, pruritus, discrete cervical and retroauricular adenomegaly	Face, tronco, membros Face, trunk, limbs	Anemia, leucocitose c/ linfocitose, aumento de transaminases Anemia, leukocytosis with lymphocytosis increased transaminases	Dermatite espongiótica superficial com pequeno derrame eritrocitário na derme papilar e raras hemácias intra-epidérmicas Superficial spongioid dermatitis with minor erythrocytic leakage in the papillary dermis and rare intra-epidermal erythrocytes	2 meses 2 month
9	1 ano/M 1 yr/M	Febre, prurido, poliadenopatia cervical e inguinocrural Fever, pruritus, cervical and inguinocrural polyadeno-pathy	Face, tronco, membros Face, trunk, limbs	Anemia, leucocitose com linfocitose Anemia, leukocytosis with lymphocytosis	Dermatite de interface tipo vacuolar superficial Interface dermatitis vacuolar superficial type	1 mês 1 month
10	8m/M 8 m/M	Febre Fever	Face, tronco, membros Face, trunk, limbs	Anemia, aumento de transaminases Anemia, elevated transaminases	NR / NA	4 meses 4 months

NR = não realizado / NR = not accomplished

Tabela 3: Investigação sorológica dos pacientes / Table 3: Serological investigation of the patients

Caso N° / Case N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anticorpos / Antibodies										
HBsAg										
<i>HBsAg</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-HBc IgM										
<i>Anti-HBc IgM</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-HAV										
<i>Anti-HAV</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-HCV										
<i>Anti-HCV</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-HHV6 IgM										
<i>Anti-HHV6 IgM</i>	-	+	+	+	NR/NA	+	+	-	+	-
AntiEBV IgM										
<i>AntiEBV IgM</i>	-	-	+	-	NR/NA	-	-	+	-	+
AntiCMV IgM										
<i>AntiCMV IgM</i>	-	-	-	-	NR/NA	NR/NA	NR/NA	-	NR/NA	-
Antiparvovírus B19 IgM										
<i>Antiparvovirus B19 IgM</i>	-	-	-	-	NR/NA	-	-	NR/NA	-	-
AntiVSR										
<i>AntiRSV</i>	-	NR/NA	NR/NA	NR/NA	NR/NA	NR/NA	NR/NA	NR/NA	NR/NA	NR/NA
Vírus da rubéola										
<i>Rubella virus</i>	-	NR/NA	-	NR/NA	NR/NA	-	NR/NA	NR/NA	-	-

HBsAg = antígeno da hepatite B, HAV = vírus da hepatite A, HCV = vírus da hepatite C, HHV6 = herpes vírus humano tipo 6, EBV = Epstein Baar vírus, CMV = citomegalovírus, VSR = vírus sincicial respiratório, NR = não realizado.

HBsAg = hepatitis B antigen, HAV = hepatitis A virus, HCV = hepatitis C virus, HHV6 = human herpesvirus 6, EBV = Epstein-Baar virus, CMV = cytomegalovirus, RSV = respiratory syncytial virus, NA = not accomplished.

hepatite B.^{3,7,13} Draelos¹⁹ não observou associação da SGC com infecção por HBV ou EBV em nove crianças. Taieb¹⁷ estudou um caso atribuído à infecção aguda por HBV, três por *coxsackie B*, e sete casos por EBV entre 26 crianças com SGC. Hofmann e col.⁹ observaram cinco casos de infecção por EBV entre sete crianças portadoras de SGC. Os resultados aqui relatados sustentam claramente o papel da infecção recente ou aguda pelo HHV6 na etiologia da SGC em seis dos 10 casos estudados.

Na literatura consultada foram encontradas apenas duas referências à associação entre HHV6 e SGC: Chuh e col., 2002⁵ e Fölster-Holst, 1999.⁷ Chuh e col.³ realizaram pesquisa de anticorpos anti-HHV6/-HHV7, bem como provas moleculares (PCR para pesquisa do DNA viral e RT-PCR para detec-

Draelos¹⁹ did not observe any association of GCS with infection by HBV or EBV in nine children. Taieb¹⁷ studied a case attributed to an acute infection by HBV, three by coxsackie B, and seven cases by EBV among 26 children with GCS. Hofmann and col.⁹ observed five cases of infection by EBV among seven children with GCS. The results reported herein clearly support the role of a recent or acute infection by HHV6 in the etiology of GCS in 6/10 cases studied.

In the literature consulted, only two references were found associating HHV6 with GCS: Chuh and col., 2002⁵ and Fölster-Holst, 1999.⁷ Chuh and col.⁵ investigated anti-

bodies against HHV6 and HHV7, as well as molecular tests (PCR for viral DNA and RT-PCR for detection of mRNA transcriptions in the U91 gene of HHV6). This was done using the plasma and leukocytes



Figura 1: Caso n° 9: SGC associada com HHV6. Pápulas eritemato-violáceas na região malar

Figure 1: Case n° 9: SGC associated with HHV6. Erythematous violaceous papules in malar region



Figura 2: Caso n° 3: SGC associada com co-infecção HHV6/EBV. Erupção papulosa estrofulóide acrolocalizada / Figure 2: Case n° 3: SGC associated with HHV6/EBV co-infection. Papular eruption with insect bite-like reaction limited to the acral area.



Figura 3: Caso n° 2: SGC por HHV6. Pápulas liquenóides no pé D / Figure 3: Case n° 2: SGC due to HHV6. Lichenoid papules in right foot

ção de transcritos mRNA do gene U91 do HHV6) no plasma e leucócitos do sangue periférico em 10 pacientes diagnosticados como SGC. Observaram esses autores que dois pacientes (ambos crianças) apresentavam evidência de infecção ativa pelo HHV6 e concluíram que uma infecção HHV6 primária pode estar associada com a síndrome em crianças. Nesse mesmo estudo, as provas sorológicas resultaram negativas para infecção recente por EBV ou HBV.

O espectro atual dos agentes infecciosos associados à SGC pode estar influenciado por fatores epidemiológicos ligados à distribuição das viroses. A maioria dos pacientes com SGC produzida pelo HBV, por exemplo, é procedente de países com alta prevalência desse patógeno, como os da Bacia Mediterrânea e o Japão, enquanto investigações realizadas em áreas com prevalência relativamente baixa do HBV, como Europa Ocidental e América do Norte, têm demonstrado um menor papel do HBV na etiologia da SGC.⁹

O HHV6 foi isolado pela primeira vez por Salahuddin e col.,²⁰ em 1986, do sangue periférico de pacientes com doenças linfoproliferativas e de portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida. Desde então, exames sorológicos em vários países têm demonstrado que a infecção pelo HHV6 é comum e ocorre tanto em crianças como em adultos, com soroprevalência que varia de 45% a 63% e 52% a 97%, respectivamente.²¹ O conhecimento atual sobre a epidemiologia do HHV6 indica que a infecção primária ocorre na infância, geralmente antes dos dois anos, de forma subclínica ou causando exantemas e distúrbios linfoproliferativos. Freitas e col.,²² investigando a soroprevalência (IgG) do HHV6 em 497 habitantes da zona urbana de Belém, com idades entre sete meses e 70 anos, observaram que a infecção pelo HHV6 é altamente prevalente na área, onde mais de 90% das crianças com menos de três anos de idade apresentavam anticorpos para HHV6, o que sugeriu aquisição da infecção primária no início da infância. Em outra publicação, esses mesmos autores, tendo acompanha-

from the peripheral blood of 10 patients diagnosed with GCS. Those authors observed that two patients (both children) presented evidence of an active infection by HHV6 and concluded that a primary HHV6 infection can be associated with this syndrome in children. In that same study, the serologic tests showed negative results for any recent infection by EBV or HBV.

The current spectrum of infectious agents associated with GCS may be influenced by epidemiological factors linked to the distribution of the viruses. Most of the patients with GCS produced by HBV, for instance, come from countries with a high prevalence of that pathogen, such as the Mediterranean Basin and Japan. Whereas investigations accomplished in areas with a relatively low prevalence of HBV, such as Eastern Europe and North America, have demonstrated a smaller role for HBV in the etiology of GCS.⁹

Salahuddin and col.²⁰ isolated HHV6 for the first time in 1986, from the peripheral blood of patients with lymphoproliferative diseases and of those with acquired immunodeficiency syndrome. Since that time, serologic exams in several countries have demonstrated that infection by HHV6 is common and occurs both in children and in adults, with a serologic prevalence that varies from 45 to 63% in children and 52 to 97% in adults.²¹ Current knowledge relating to the epidemiology of HHV6 indicates that the primary infection occurs in childhood, usually before two years of age. Its form may be subclinical or it may cause exanthemas and lymphoproliferative disturbances. Freitas and col.,²² investigating the serologic prevalence (IgG) of HHV6 in 497 inhabitants of the urban area of Belem, with ages between seven months and 70 years, observed that infection by HHV6 is highly prevalent in that region. More than 90% of the children less than three years old presented antibodies for HHV6, which suggested that the primary infection had been acquired in early childhood. In another publication, those same authors, having

do, entre janeiro e dezembro de 1997, o total de 730 crianças com menos de sete anos de idade matriculadas em oito creches comunitárias de Belém, observaram que a infecção pelo HHV6 havia ocorrido em cinco de cada oito crianças durante o período estudado, concluindo que a infecção pelo HHV6 é freqüente entre crianças na área de Belém.²¹ Levando em consideração esses dados epidemiológicos, optaram os autores por incluir no painel sorológico a pesquisa desse patógeno, ao lado de outros considerados, entre os possíveis agentes, os de maior incidência relacionados na literatura. A positividade para anti-HHV6 IgM em 60% dos casos ora apresentados pode, pelo menos em parte, representar um reflexo dos altos níveis de soroprevalência em Belém observados por Freitas e col.;²² entretanto, considerando-se o pequeno tamanho da amostra, futuras investigações serão necessárias para validar os achado aqui relatados.

O caso nº 1, um lactente de um mês de idade, nascido de mãe portadora do vírus HCV e apresentando sorologia positiva para anti-HCV, teve o diagnóstico de SGC substanciado em correlação clinicolaboratorial, e uma provável transmissão vertical da infecção foi sugerida. A propósito, três comunicações na literatura consultada correlacionam o vírus da hepatite C com a SGC.^{4,9,14} Para outro paciente, um menino de seis anos, apresentando exuberante quadro clínico que perdurou cinco semanas, sugeriu-se uma possível relação causal com vacina DPT aplicada três meses antes da eclosão dos sintomas. Tal associação com vacinas encontra ampla sustentação em diversos trabalhos publicados, ocorrendo a erupção cutânea em média duas a seis semanas após a vacinação.^{3,8,9,11,13,18} não fica, porém, excluída uma eventual participação de outro agente na etiologia desse caso, uma vez que a investigação sorológica não foi completa, ficando restrita às hepatites A, B e C.

Caputo e col.²³ realizaram uma análise retrospectiva de 308 crianças com SGC avaliadas durante um período de 35 anos e observaram que os casos associados ao HBV eram clinicamente indistinguíveis daqueles produzidos por qualquer outro agente. Sugeriram serem as variações clínicas decorrentes de características individuais dos pacientes e não dependentes dos diferentes patógenos. Dessa forma não é possível a priori atribuir agente etiológico para um determinado caso, o que de fato ocorreu na série aqui apresentada, em que seis pacientes, apresentando HHV6 como causador, exibiam certa diversidade nas manifestações clinicolaboratoriais.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com prurigo agudo, escabiose e outras ectoparasitoses, granuloma anular, dermatite atópica, líquen plano, erupção liquenóide a droga, líquen estriado, líquen nítido, histiocitose de células de Langerhans, pitiríase liquenóide e varioliforme aguda (Pleva), pitiríase rósea, urticária papular, eritema multiforme e púrpura de Henoch-Schönlein, entre outros.^{7,8,13,15,16} Garcia e Vazquez⁸ não concordam com a afirmação de que a SGC seja freqüente na Europa e rara na América Latina, e sugerem estar a doença sendo possivelmente subdiagnos-

accompanied, between January and December 1997, a total of 730 children under seven years of age registered at eight community day care centers in Belem, observed that infection by HHV6 had occurred in five out of every eight children during the studied period. They concluded that HHV6 infection is frequent among children in the area of Belem.²¹ Taking into consideration that epidemiological data, the authors of this work consider that tests for this pathogen should be included in the serologic panel alongside others considered to be possible agents. The fact that 60% of the cases presented here tested positive for anti-HHV6 IgM could, at least partly, reflect the high serologic prevalence levels in Belem observed by Freitas and col.²² However, considering the small number of examples in this report, future investigations will be necessary to validate these findings.

Case 1, a one-month-old infant, was born of a mother who was a carrier of HCV and presented positive serology for anti-HCV. The diagnosis of GCS in the infant, verified in a clinical-laboratorial correlation, suggested a probable vertical transmission of the infection. In this regard, three reports in the consulted literature relate hepatitis C virus with GCS.^{4,9,14} For another patient, a six-year-old boy, presenting an acute clinical picture that lasted five weeks, a possible causal relationship with DPT vaccine was suggested. The vaccine had been applied three months prior to the appearance of the symptoms. Such an association with vaccines shows strong corroboration in several published works, reporting that the cutaneous eruption occurs on average two to six weeks after the vaccination.^{3,8,9,11,13,18} However, this does not exclude the occasional participation of some other agent in the etiology of this case, since the serologic investigation was not complete, being restricted to hepatitis A, B and C.

Caputo and col.²³ performed a retrospective analysis of 308 children diagnosed with GCS over a period of 35 years. They observed that the cases associated with HBV were clinically indistinguishable from those produced by any other agent. They suggested that clinical variations depended on the patients' individual characteristics rather than on different pathogens. In this way it is not possible a priori to attribute an etiological agent for each case, which in fact occurred in this series, in that six patients, with HHV6 as the cause, presented a certain diversity in the clinical-laboratorial manifestations.

The differential diagnosis should be made with the following: acute prurigo, scabies and other ectoparasitisms, granuloma annulare, atopic dermatitis, lichen planus, lichenoid drug eruption, lichen striatus, lichen nitidus, histiocytosis of Langerhans' cells, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA), pityriasis rosea, papular urticaria, erythema multiforme, Henoch-Schönlein purpura, among others.^{7,8,13,15,16} Garcia and Vazquez⁸ do not agree with the statement that GCS is frequent in Europe and rare in Latin America. They suggest that pediatricians and der-

ticada por pediatras e dermatologistas, já que pode ser facilmente confundida com outras enfermidades papulovesiculosas da infância.

As alterações histopatológicas são inespecíficas e incluem paraceratose focal, espongiose, edema da derme papilar com extravasamento de eritrócitos e infiltrado inflamatório linfo-histiocitário perivascular superficial; eventualmente uma dermatite de interface superficial pode ser observada.^{4,7,8,13-16} Em seis pacientes, foram realizadas biópsias cutâneas, cujos achados histopatológicos foram, em três deles, condizentes com os dados disponíveis na literatura consultada.

CONCLUSÃO

Diversos são os agentes infecciosos comprovadamente capazes de produzir SGC, despontando, como emergente, o HHV6, cuja participação predominou na série ora apresentada. Levando-se em consideração constituir-se num patógeno de alta prevalência em crianças, bem como os resultados apurados no presente trabalho, sugere-se seja acrescentado ao painel sorológico rotineiramente pesquisado nos casos de expressão clínica sugestiva de SGC. □

AGRADECIMENTOS

Aos Drs. Ronaldo B. Freitas e Alexandre C. Linhares – Seção de Virologia, Instituto Evandro Chagas, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Belém, PA – pelas provas sorológicas virais.

matologists are possibly under-diagnosing the disease, since it can be easily confused with other papulovesicular illnesses of childhood.

The histopathological alterations are nonspecific and include focal parakeratosis, spongiosis, edema of the papillary dermis with leakage of erythrocytes and a superficial perivascular inflammatory lymphohistiocytic infiltrate; eventually a dermatitis of the superficial interface may be observed.^{4,7,8,13-16} In six patients, cutaneous biopsies were performed. The histopathological findings for three of these were in agreement with the available data in the consulted literature.

CONCLUSION

Several infectious agents have been proven to be capable of producing GCS, now HHV6 is an emerging pathogen. The association of this virus predominated in the research series presented here. The fact that this pathogen is highly prevalent in children, as shown by the results in the present work, indicates that it should be added to the panel of routine serologic tests in cases with a clinical picture suggestive of GCS. □

ACKNOWLEDGEMENTS

To Dr. Ronaldo B. Freitas and Dr. Alexandre C. Linhares – Virology Sector, Evandro Chagas Institution, Secretary of Health, Health Ministry, Belem, PA – for the serological viral tests.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Gianotti F. Rilievi di una particolare casistica tossinfettiva caratterizzata da un'eruzione eritemato-infiltrativa desquamativa a focolai lenticolari, a sede elettiva acroposta. *G Ital Dermatol.* 1955;96:678-697.
- Gianotti F. L'acrodermatite papulosa infantile "malattia". *Gazz Sanitaria.* 1970;41:271-274.
- Baldari U, Monti A, Righini MG. An epidemic of infantile papular acrodermatitis (Gianotti-Crosti syndrome) due to Epstein-Barr virus. *Dermatology.* 1994;188:203-4.
- Blauvelt A, Turner ML. Gianotti-Crosti Syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 1994;130:481-3.
- Chuh AA, Chan HH, Chiu SS, *et al.* A prospective case control study of the association of Gianotti-Crosti syndrome with human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:492-7.
- Drago F, Crovato F, Rebora A. Gianotti-Crosti syndrome as a presenting sign of EBV-induced acute infectious mononucleosis. *Clin Exp Dermatol.* 1997;22:301-2.
- Fölster-Holst R, Christophers E. Exantheme im Kindesalter. *Hautarzt.* 1999;50:515-31.
- Magaña-García M, Vázquez R. Síndrome de Gianotti-Crosti. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993;50:880-4.
- Hofmann B, Schuppe HC, Adams O, *et al.* Gianotti-Crosti syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr*

Dermatol. 1997;14:273-7.

- Lendínez RH, García LP, García AA, *et al.* Síndrome de Gianotti-Crosti debido a infección mixta producida por el virus de la parotiditis y el virus parainfluenza tipo 2. *An Esp Pediatr.* 1996;44:65-6.
- Mooney E, Kempf W. Gianotti-Crosti Syndrome (GCS) associated with poxvirus infection. *Am J Dermatopathol.* 2001;23:542.
- Parsons ME, Russo GG, Millikan LE. Dermatologic disorders associated with viral hepatitis infections. *Int J Dermatol.* 1996;35:77-81.
- Schopf RE. Gianotti-Crosti-Syndrom bei Epstein-Barr-Virus-Infektion. *Hautarzt.* 1995;46:714-6.
- Smith KJ, Skelton H. Histopathologic features seen in Gianotti-Crosti syndrome secondary to Epstein-Barr virus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1076-9.
- Stefanato CM, Goldberg LJ, Andersen WK, *et al.* Gianotti-Crosti Syndrome presenting as lichenoid dermatitis. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:162-5.
- Stratte EG, Esterly NB. Human immunodeficiency virus and the Gianotti-Crosti syndrome. *Arch Dermatol.* 1995;131:108-9.
- Taieb A. Gianotti-Crosti syndrome: a study of 26 cases. *Br J Dermatol.* 1986;115:49-59.
- Velangi SS, Tidman MJ. Gianotti-Crosti syndrome after measles, mumps and rubella vaccination. *Br J Dermatol.* 1998;139:1122-

- 3.
19. Draelos ZK. Gianotti-Crosti syndrome associated with infections other than hepatitis B. *JAMA*. 1986;259:2386-88.
20. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, *et al*. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986;234:596-601.
21. Freitas RB, Monteiro TAF, Linhares AC. Outbreaks of human-herpes virus 6 (HHV-6) infection in day-care centers in Belém, Pará, Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2000;42:305-311.
22. Freitas RB, Linhares AC. Prevalence of human herpesvirus 6 antibody in the population of Belém, Pará, northern Brazil. *Trans roy Soc trop Med Hyg*. 1997;91:538-40.
23. Caputo R, Gelmetti C, Ermacora E, *et al*. Gianotti-Crosti syndrome: a retrospective analysis of 308 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:207-210.
24. Campadelli-Fiume G, Mirandola P, Menotti L. Human herpesvirus 6: an emerging pathogen. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:353-66.
25. Chuh AA. Diagnostic criteria for Gianotti-Crosti syndrome: a prospective case-control study for validity assessment. *Cutis*. 2001;68:207-13.
26. Freitas RB, Freitas MR, Linhares AC. Evidence of active herpesvirus 6 (variant-A) infection in patients with lymphadenopathy in Belém, Pará, Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2003;45:283-288.
27. Freitas RB, Linhares AC, Oliveira CS, *et al*. Association of human herpesvirus 6 infection with exanthem subitum in Belém, Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 1995;37:489-492.
28. Le Cleach L, Fillet AM, Agut H, *et al*. Human herpesviruses 6 and 7: new roles yet to be discovered?. *Arch Dermatol*. 1998;134:1155-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Daniela Alves Lima

**Rua dos Pariquis no 1880 apt-302, Batista Campos
Belém PA 66033 590**

Tel: (91) 222-1741 Fax: (91) 224-6632

E-mail: danielaalveslima@ig.com.br