

Acrodermatitis enteropática de comienzo tardío

Acrodermatitis enteropathica of delayed onset

Myriam Alperovich¹, Marisa Hernández², Andrea Soliani², Cristina Kien³, Graciela Pellerano⁴

Resumen

La acrodermatitis enteropática (AE) es un trastorno raro, hereditario, autosómico recesivo, de la absorción intestinal de zinc (Zn), cuyo gen defectuoso mapea en la región cromosómica 8q24.3, que codifica a la proteína transportadora de Zn, Zip4. La incidencia estimada es 1 en 500.000 niños. Típicamente se presenta alrededor de los 6 meses de edad, con lesiones eritematosas, de límites bien definidos, con o sin descamación, distribuidas en áreas periorificiales y extremidades. Comunicamos un caso de AE de comienzo tardío y lesiones cutáneas limitadas a la zona del pañal que resolvió rápidamente luego de instituir la terapia suplementaria de Zn (Dermatol Argent 2009;15(3):205-208).

Palabras clave: acrodermatitis enteropática.

Abstract

Acrodermatitis enteropathica is a rare autosomal, recessive, inherited disorder of intestinal zinc absorption deficiency which defective gene, mapped in chromosomal region 8q24.3, that encodes the zinc-uptake protein Zip4. The estimated incidence is 1 per 500,000 children. Typically, it starts at the age of 5-6 months with erythematous, sharply marginated lesions on extremities and periorificial areas. We report a case of acrodermatitis enteropathica of delayed onset and cutaneous lesions limited at gluteal regions with good response after zinc replacement therapy (Dermatol Argent 2009;15(3):205-208).

Key words: acrodermatitis enteropathica.

Fecha de recepción: 16/6/08 | **Fecha de aprobación:** 3/7/08

1. Médica concurrente, 3º año Curso Superior de Especialistas en Dermatología.
 2. Médica dermatóloga infantil.
 3. Médica dermatopatóloga.
 4. Médica dermatóloga. Jefa Unidad Dermatología.
- Unidad Dermatología. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Pi y Margall 750. (C1155AHD) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Rep. Argentina

Correspondencia

Myriam Alperovich: Cochabamba 812 1º D - (C1150AAN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 11 meses de edad, en buen estado general, con peso y talla adecuados para su edad, sin antecedentes personales ni familiares de relevancia. Fue internada en la Unidad de Pediatría por presentar irritabilidad, diarrea y lesiones genitales de 10 días de evolución, que se iniciaron luego de la interrupción de la lactancia materna. El servicio de Dermatología recibió la interconsulta por las lesiones cutáneas, debido a que los tratamientos previos con ácido fusídico y clotrimazol tópicos e hidroxicina no habían tenido respuesta. Al examen físico se observaban lesiones erosivas extensas, geográficas, bien delimitadas, localizadas en regiones glúteas, perianal y vulvar, sobre una base eritematosa que se extendía hasta la raíz de los muslos (**Foto 1**).

Ante el cuadro clínico se consideraron, como posibles diagnósticos, acrodermatitis enteropática, histiocitosis de células de Langerhans y pioderma gangrenoso. Se inició tratamiento profiláctico y sintomático (cefalexina, ibuprofeno y difenhidramina VO, y nubaína SC), y se solicitaron los estudios complementarios correspondientes.

Laboratorio. Hemograma: glóbulos blancos 17,8 10³/mm³. Fórmula: neutrófilos 43,3%; linfocitos 47,7%; monocitos 6,7%. Glóbulos rojos: 4,58 10⁶/mm³, hemoglobina 10,9 g/dL. Hematocrito 34%. VCM 74 µm³. CHCM 32,2 g/dL. HCM 23,9 pg. Plaquetas 596 10³/mm³. Algunos linfocitos activa-

dos. Coagulograma: tiempo de protrombina 141%, KPTT 37 segundos. Fibrinógeno 297 mg/dl, RIN 0,89. Hemocultivo: negativo. Dosaje de Zn: 37 µg/dl. **Estudio histopatológico:** dermatitis psoriasiforme compatible con acrodermatitis enteropática (**Fotos 2 y 3**).

Se inició tratamiento con solución oral de sulfato de Zn 4%, 5 cm³/12 hs, con resolución de la diarrea y mejoría de la irritabilidad en 24 horas y de las lesiones cutáneas erosivas en 72 horas (**Foto 4**).

Actualmente la niña continúa con terapia de reemplazo con Zn, con recurrencia de las lesiones en los períodos en los que no cumple con el tratamiento.

Comentarios

La acrodermatitis enteropática (AE) es un trastorno de la absorción intestinal de zinc (Zn), hereditario y autosómico recesivo. Su gen defectuoso (SLC39A4)^{1,2} mapea en la región cromosómica 8q24.3 y codifica la proteína transportadora de Zn, Zip4.

La entidad fue descrita por primera vez por Brandt, en 1936, como una “dermatitis en niños con disturbios del estado general y en la absorción de nutrientes”.³ En 1942, Danbolt y Closs le dan la denominación de AE.⁴ Pero es recién en 1974 cuando Moynahan descubre su asociación con el déficit de zinc⁵ y es a partir de 1979 que se ha aclarado que la deficiencia de zinc sintomática puede ocurrir también en niños que están alimentados a pecho.⁶

Cuando el defecto genético está ausente, el déficit de zinc, solo o asociado a otros déficit nutricionales, puede provocar una dermatosis símil acrodermatitis enteropática, que es considerada entonces adquirida. Se han comunicado casos de AE con zincemia normal, ya que inicialmente disminuyen los depósitos en músculo, huesos y piel, que responden a la terapia con Zn.⁷

La incidencia de AE se ha estimado en 1/500.000 niños. No tiene predilección por raza ni sexo, y en general se presenta antes del año de vida (alrededor de los 6 meses). A diferencia de ésta, que suele ponerse de manifiesto al suspender la alimentación con leche materna, la AE adquirida puede presentarse mientras los niños aún se encuentran con alimentación a pecho⁸⁻¹² y se la observa con mayor frecuencia en los prematuros.¹³ Mientras en los países subdesarrollados la deficiencia dietaria de zinc es el factor más importante, en los países desarrollados, los grupos de riesgo incluyen a los vegetarianos, alcohólicos y prematuros.

El Zn interviene en numerosas funciones biológicas, que se agrupan en distintas categorías: 1) Catalítica:



Foto 1. Eritema y erosiones en la zona del pañal.

fosfatasa alcalina (FAL), anhidrasa carbónica, RNA polimerasa, alcohol dehidrogenasa; 2) Estructural: rol en la formación y mantenimiento de los tejidos; 3) Reguladora: actúa como una señal iónica; se almacena y libera de neuronas de la corteza cerebral.¹⁴

Luego de ser ingerido, el zinc de la dieta se absorbe en el intestino delgado, de forma transcelular (mediante la proteína Zip4) y paracelular (cuando los suministros de Zn son elevados). Una vez en el enterocito, la proteína transportadora ZnT permite su flujo a la circulación, donde se une a la albúmina. Su distribución se lleva a cabo a través del sistema portocava. Aproximadamente el 85% es incorporado a músculo esquelético y hueso. Su eliminación es principalmente intestinal; pero también renal, por recambio de células epiteliales, sudor, semen, pelo y sangrado menstrual.^{15,16} Si bien la leche de vaca tiene una concentración de Zn más elevada que la leche materna, en esta última su biodisponibilidad es mayor debido a una mejor digestión proteica en relación con la leche de vaca, rica en caseína. En la leche materna, a su vez, la concentración de Zn declina rápidamente durante el posparto, por lo cual, sola y luego del 5to-6to mes es una fuente inadecuada de este mineral. El contenido de Zn de un alimento se correlaciona con el contenido proteico, pero su biodisponibilidad en las proteínas de origen vegetal es inferior a las de las proteínas de origen animal, especialmente si el contenido de fitatos (quelante de minerales) es alto. La transferencia materno-fetal de Zn ocurre en las últimas 10 semanas de gestación. Los suplementos de hierro disminuyen la absorción de Zn.¹⁷ Los niveles séricos de Zn pueden disminuir con la ingesta de anticonceptivos orales e incluso con el embarazo y conducir, de ese modo, a recaídas del cuadro clínico. El Zn, además, puede interactuar con el cobre y producir hipocupremia, que ocasiona anemia microcítica refractaria; por ello se recomienda monitoreo periódico de las concentraciones plasmáticas de Zn, hemograma con índices eritrocitarios, nivel sérico de cobre y sangre oculta en materia fecal.¹⁸

Las manifestaciones clínicas ocurren en niños no alimentados a pecho o bien en niños que interrumpen la alimentación materna. La presentación clínica se caracteriza por la presencia de placas cutáneas eritematodesca-

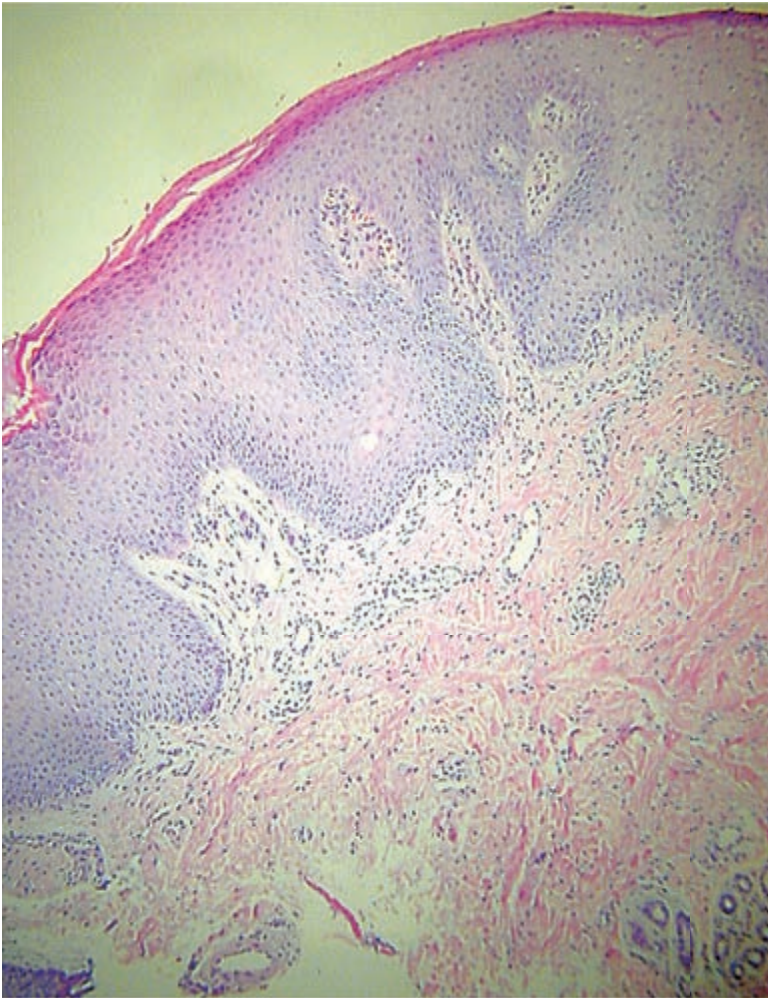


Foto 2. Hiperqueratosis, acantosis, infiltrado inflamatorio superficial, perivascular.

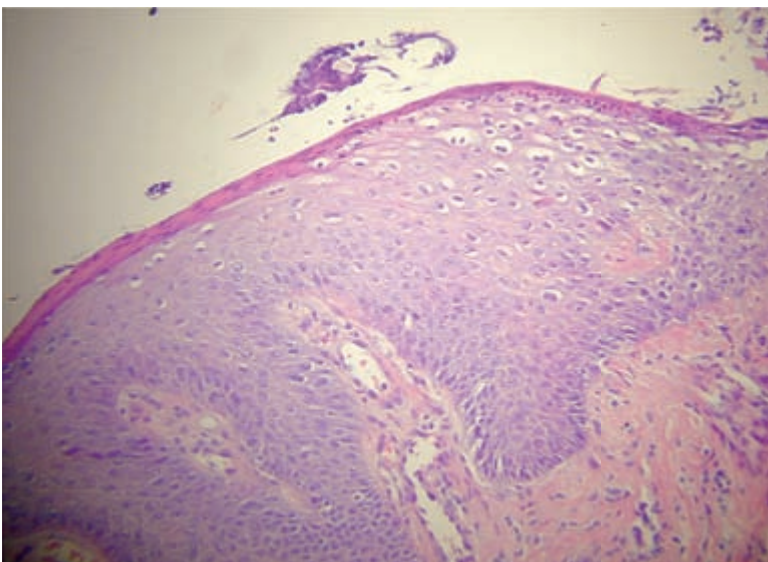


Foto 3. Queratinocitos grandes, pálidos en dermis superior.

mativas, que pueden presentar vesículas, ampollas y/o pústulas. Se localizan en extremidades y áreas anogenital y perioral. Puede asociarse una paroniquia, como también una queilitis angular (perleche) que es conside-

rada una manifestación precoz y marcadora de recidiva. La evolución sin tratamiento conduce a la erosión de lesiones cutáneas, que pueden infectarse secundariamente; y al desarrollo de alopecia y diarrea. En los estadios avanzados puede, además, observarse retardo del crecimiento, retardo mental, pobre cicatrización de las heridas, anemia, fotofobia, hipogeusia, anorexia, retardo de la pubertad e hipogonadismo (varones). Las evidencias sugieren que el déficit de Zn puede ser teratogénico. En los adultos la deficiencia crónica de Zn puede contribuir a disturbios del sistema nervioso central tales como enfermedad cerebelosa, parkinsonismo y atrofia cerebral. Las dermatosis símil-AE se distinguen por respetar los pliegues y el borde bermellón de los labios^{19,20} y porque, en ellas, las membranas mucosas y las uñas siempre son normales.

Los exámenes de laboratorio necesarios para el diagnóstico de AE comprenden:

1. Determinación de la concentración sérica o plasmática de Zn (valor normal $> 70 \mu\text{g/dl}$; valores $< 50 \mu\text{g/dl}$ son sugestivos pero no diagnósticos de AE). También pueden determinarse estas concentraciones en orina, pelos y eritrocitos. Los tubos utilizados para la recolección deben recibir tratamiento previo para evitar la contaminación de la muestra, que podría llevar a la obtención de valores falsamente normales.²¹
2. Medición de la actividad o concentración de enzimas dependientes de Zn: FAL, superóxido dismutasa, 5'nucleotidasa (se encuentran disminuidas).
3. Medición de concentración de proteínas reguladas por Zn: metalotioneína eritrocitaria.
4. Determinación de albúmina sérica (el Zn disminuye en la hipoalbuminemia).

La histopatología es sugestiva pero no diagnóstica; la imagen es indistinguible de aquella que se observa en las llamadas dermatitis deficitarias, como la pelagra y el eritema migratorio necrolítico, y se caracteriza por la presencia de necrólisis, paraqueratosis confluyente y queratinocitos disqueratósicos. Puede presentar modificaciones de acuerdo con el tiempo de evolución.

Los principales diagnósticos diferenciales deben plantearse con candidiasis mucocutánea, histiocitosis de células de Langerhans, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, epidermolísis bullosa, trastornos del metabolismo aminoacídico, síndrome del glucagonoma, kwashiorkor y fibrosis quística.

El tratamiento consiste en la suplementación con cualquiera de los componentes disponibles (sulfato, acetato, gluconato o cloruro de zinc). Se recomienda el sulfato de zinc (ZnSO_4) para la suple-



Foto 4. Resolución de lesiones erosivas a las 72 horas del tratamiento.

mentación oral y cloruro de zinc ($ZnCl_2$) para el uso intravenoso. La dosis inicial recomendada es de 3 mg/kg/día de Zn elemental. Sus niveles séricos, así como los niveles de las enzimas dependientes de Zn, debieran ser monitorizadas cada 3-6 meses para ajustar la dosis.

El incremento de los niveles de Zn puede resultar tóxico; la forma de presentarse puede ser aguda, provocando irritación gástrica con náuseas, vómitos y hemorragia e incluso ser mortal, o crónica y manifestarse con fiebre, escalofríos y gastroenteritis.

Aun en casos como el nuestro, de manifestación tardía y lesiones cutáneas limitadas a la zona del pañal, es importante tener en cuenta este diagnóstico, principalmente clínico, ya que la resolución de las manifestaciones se obtiene con la suplementación dietaria de zinc.

Referencias

1. Radja N, Charles-Holmes R. Acrodermatitis enteropathica - lifelong follow-up and zinc monitoring. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:62-63.
2. Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, et al. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 2002;71:66-73.
3. Brandt T. Dermatitis in children with disturbances of the general conditions and the absorption of food elements. *Acta Dermatol Venereol* 1936;17:513-546.
4. Danbolt N, Cross K. Acrodermatitis enteropathica. *Acta Dermatol Venereol* 1942;23:127.
5. Moynahan EJ. Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. *Lancet* 1974;2:399-400.
6. Stevens J, Lubitz L. Symptomatic zinc deficiency in breast-fed term and premature infants. *J Paediatr Child Health* 1998;34:97-100.
7. Chen MD, Song YM. An infant with acrodermatitis enteropathica-like symptoms but without hypozincemia. *Pediatr Dermatol* 2005;22:280-281.
8. Vogel CA, Baron J, Hansen RC. A scaly rash. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:187-190.
9. Young HS, Khan ASA, Power S, Ehrhardt P, et al. Clinicopathological cases. Case 4. Clinical and Experimental Dermatology 2003;28:109.
10. Mancini AJ, Tunnessen WW Jr. Picture of the month. Acrodermatitis enteropathica-like rash in a breast-fed, full-term infant with zinc deficiency. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1239-1240.
11. Brar BK, Pall A, Gupta RR. Acrodermatitis enteropathica-like rash in an exclusively breast fed infant with zinc deficiency. *J Dermatol* 2003;30:259-260.
12. Lee MG, Hong KT, Kim JJ. Transient symptomatic zinc deficiency in a full-term breast-fed infant. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:375-379.
13. Coelho S, Fernandes B, Rodrigues F, Reis JP, et al. Transient zinc deficiency in a breast fed, premature infant. *Eur J Dermatol* 2006;16:193-195.
14. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:116-124.
15. Frassinetti S, Bronzetti G, Caltavuturo L, Cini M, et al. The role of zinc in life: a review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006;25:597-610.
16. Chimienti F, Aouffen M, Favier A, Seve M. Zinc homeostasis-regulating proteins: new drug targets for triggering cell fate. *Curr Drug Targets* 2003;4:323-338.
17. Kim YJ, Kim MY, Kim HO, Lee MD, et al. Acrodermatitis enteropathica-like eruption associated with combined nutritional deficiency. *J Korean Med Sci* 2005;20:908-911.
18. Neldner KH. Acrodermatitis enteropática y otros trastornos por deficiencia de cinc. En: Fitzpatrick TB et al. *Dermatología en Medicina General*. Tomo 2. 4º Edición. 1997. Editorial Panamericana.
19. Patrizi A, Bianchi F, Neri I, Specchia F. Acrodermatitis enteropathica-like eruption: a sign of malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Dermatol* 2003;20:187-188.
20. Carr PM, Wilkin JK, Rosen T. Sparing of the vermilion border in an acrodermatitis enteropathica-like syndrome. *Cutis* 1983;31:82-83.
21. Stefano P, Cervini B, Pierini AM. Acrodermatitis enteropática. *Med Infant* 2003;10:98-99.