Acrodermatitis enteropática: descripción de siete casos y revisión de la literatura

Gina Bressan Schiavon[1], Vania Oliveira de Carvalho[2], Leide Parolin Marinoni[2], Kerstin Taniguchi Abagge[2], Susana Giraldi[2]
[1]Pediatra y cursando especialización en Dermatología Pediátrica del Servicio de Dermatología Pediátrica, Hospital de Clínicas de la UFPR, Curitiba, Paraná, Brasil. [2]M.D. Profesor del Servicio de Dermatología Pediátrica, Hospital de Clínicas de la UFPR, Curitiba, Paraná, Brasil.

Dermatol Pediatr Lat 2006; 4(3): 211-216.

Resumen
La acrodermatitis enteropática es una enfermedad rara, resultante del déficit de zinc en el organismo, que se caracteriza por dermatitis periorificial y acral, alopecia y diarrea. Puede ser primaria o secundaria a un cuadro de malabsorción. El zinc es una metaloenzima importante en el metabolismo y su déficit prolongado resulta en retraso del crecimiento y desarrollo del niño, reforzando la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología. En un período de 26 años en un servicio de atención terciaria, fueron diagnosticados siete casos de acrodermatitis enteropática.

Palabras clave: Acrodermatitis; Zinc; Malabsorción.

Abstract
Acrodermatitis enteropathica is a rare disease caused by defective absorption of zinc. It is characterized by a periorificial dermatitis, alopecia and diarrhea. It can be hereditary or acquired. Zinc is a metalloenzyme important in metabolism. Its deficiency results in failure to thrive, highlighting the importance of rapid diagnosis and treatment. During 26 years in a tertiary pediatric dermatology referral center, 7 cases of acrodermatitis enteropathica were diagnosed.

Key words: Acrodermatitis; Zinc.

Introducción

La acrodermatitis enteropática (AE) es una enfermedad rara caracterizada por lesiones cutáneas con distribución acral y periorificial, alopecia y diarrea. En la literatura existen sólo reportes de casos aislados, siendo en su mayoría secundarios a una condición predisponente. La enfermedad presenta distribución mundial[1], no tiene predilección por sexo o raza[2,3], y su incidencia no está claramente determinada, sin embargo 30% de los pacientes tiene un hermano afectado[4].

Las alteraciones cutáneas se caracterizan por piel seca, placas eritematoescamosas y costras en la región perioral, anogenital, manos y pies. Las lesiones pueden evolucionar con vesículas, pústulas, ampollas y erosiones. Las mucosas se encuentran afectadas, observándose glositis, estomatitis y principalmente queilitis angular, la cual es considerada un marcador precoz de la enfermedad[2]. Puede presentarse extensión progresiva de las lesiones al rostro, cuero cabelludo, tronco, nalgas y extremidades, y eventualmente onicodistrofia, paroniquia y alopecia progresiva.

Correspondencia:
Dra. Gina Bressan Schiavon
Hospital de Clínicas de la UFPR, Rua General Carneiro 181, 14 andar, Curitiba, Paraná, Brasil.
E-mail: gbschiavon@yahoo.com
Recibido: 13/11/06
Aprobado: 21/12/06

La AE ocurre como resultado del déficit de zinc en el organismo. El zinc es un elemento esencial para el crecimiento y el desarrollo pondo-estatural. Su déficit puede ser primario, el cual está genéticamente determinado o puede ser secundario a la carencia de aporte, síndrome de malabsorción o aumento de las pérdidas gastrointestinales. La diferenciación entre AE primaria y secundaria es importante, pues define el tiempo de tratamiento. En las formas adquiridas el curso de la enfermedad es variable, sin embargo siempre limitado y no hay recurrencias cuando el tratamiento se interrumpe[4].

En una revisión de 18 372 casos atendidos en el Servicio de Dermatología Pediátrica en el período comprendido entre enero de 1978 y enero de 2005, se encontraron siete pacientes (0.04%) con diagnóstico de AE. Reportamos estos casos y realizamos una revisión de la literatura.

Reporte de casos

De los siete casos con diagnóstico confirmado de AE (tabla 1), un paciente tenía la forma primaria, el diagnóstico fue realizado a los cinco años debido a retraso en la

Tabla 1: Datos epidemiológicos y evolutivos de los siete pacientes con diagnóstico de acrodermatitis enteropática.

Paciente	Edad (meses)	Sexo	Etiología	Evolución	Observación
1	60	F	Primaria	Remisión	1 año
2	5	M	Fibrosis quística	Óbito[1]	No
3	3	F	Fibrosis quística	Remisión	5 años
4	1	F	Fibrosis quística	Remisión	3 años
5	1	M	Resección intestinal	Óbito[2]	No
6	6	M	Diarrea y desnutrición	Remisión	2 meses
7	7	M	Zinc bajo en leche materna	Remisión	5 años

[1] *Óbito por sepsis consecutiva a neumonía y desnutrición, diagnóstico por necropsia.*
[2] *Óbito por complicaciones de la cirugía de resección intestinal.*

Fig. 1. Alopecia difusa.

Fig. 2. Placas eritemato-descamativas, de bordes nítidos, antes y después del tratamiento.

Fig. 3. Lesiones en periné de AE primaria.

búsqueda de atención especializada, presentaba diarrea y lesiones de piel que comenzaron luego del destete. Al examen físico presentaba alopecia difusa, con cuero cabelludo normal (Fig. 1) y placas eritemato-descamativas, de bordes nítidos y geográficos y con eritema más intenso, localizadas en la región perioral (Fig. 2), perineal con extensión a la cara interna de muslos (Fig. 3) y en el dorso de las manos (Fig. 4) y los pies (Fig. 5).

Fig. 4. Lesiones en manos de AE primaria.

Fig. 5. Lesiones eritemato-descamativas en pies.

Seis pacientes presentaron la forma secundaria. El caso siete comenzó con diarrea, irritabilidad y lesiones de piel a los tres meses de vida, mientras recibía alimentación materna exclusiva. A los seis meses presentaba lesiones periorales y en periné (Fig. 6). Se observó remisión de los síntomas al administrarse zinc oral, y después de la introducción de dieta sólida las lesiones no recurrieron, aún luego de la suspensión del tratamiento.

El diagnóstico de los casos fue clínico. Todos ellos fueron tratados con reposición de zinc (5mg/kg/día), con remisión de las lesiones, sin observarse recurrencias durante el período de

Fig. 6. Lesiones eritematosas perineales.

seguimiento (tabla 1), excepto por dos casos que evolucionaron al óbito como consecuencia de enfermedad asociada, antes de ser posible evaluar la eficacia del tratamiento.

Discusión

La AE fue descrita por primera vez por Brandt en 1936[5] y nombrada como un grupo de síntomas por Danbolt y Closs en 1942[6]. En 1953, Dillara demostró mejoría clínica con el uso de diiodohidroxiquina oral[7], pero fue en 1973 cuando Moynahan[8] describió la relación de la enfermedad con la absorción de zinc. Actualmente la AE es una enfermedad controlable y, dependiendo de su etiología, curable. Su morbilidad depende del retraso en el diagnóstico y en los casos secundarios del control de la enfermedad desencadenante.

La AE primaria es un cuadro hereditario, que se transmite en forma autosómica recesiva, caracterizada por el déficit acentuado de zinc debido a su insuficiente absorción. Los portadores de AE absorben en el duodeno, yeyuno e íleon, alrededor del 2 a 3% de zinc, mientras que en los adultos normales la absorción varía entre 27 a 65%[1] . Los síntomas aparecen en los primeros meses de vida, inmediatamente después de la sustitución de la leche materna por leche de vaca. En los niños alimentados desde los primeros días de vida con leche de vaca, el proceso comienza inmediatamente después del nacimiento. La leche de vaca, pese a tener mayor cantidad de zinc que la leche humana, carece de otras proteínas de bajo peso molecular (presentes en la leche materna) que favorecen su absorción. Otro factor importante es la gran

cantidad de calcio presente en la leche de vaca que compite con los mismos receptores responsables de la absorción de zinc, disminuyendo entonces su absorción[1,9,10].

Se han propuesto múltiples teorías para explicar la etiología de la forma hereditaria o primaria. Estudios genéticos han demostrado en los pacientes afectados una alteración localizada en el cromosoma 8q24.3[11,12] con mutación en el gen SLC39A4 [13,14]. Este gen se expresa en riñones, colon, duodeno y yeyuno, y codifica una proteína similar a la familia de proteínas que regulan el transporte de hierro y zinc, siendo determinantes para la absorción de zinc[11,12].

Se ha demostrado la ausencia de proteínas específicas en los fibroblastos de pacientes con AE, que contienen una concentración 62% menor de zinc que lo normal, afectando así la actividad de varias enzimas zinc-dependientes como la 5-nucleotidasa[1]. Se supone que estas proteínas puedan causar la disminución de la absorción de zinc y su metabolismo anormal [12-15].

El déficit de zinc secundario o adquirido puede ocurrir por diversas causas como: prematuridad[3,4,16-19], nutrición parentera[12-4,16-18,20-22], enfermedades renales[3,4,23], insuficiencia pancreática[3,4,21,24], drogas como penicilamina y diuréticos[4,16,23], secreción mamaria de zinc disminuida[1,4,15-17,19], infecciones[21,25,26], alcoholismo[3,16,21,23], síndromes de malabsorción[3,4,16,17,20-23,27], quemaduras extensas[4,21,23], neoplasias[4,21], dietas ricas en fitatos y cálcio[3,4], alergia alimentaria[28], anorexia nerviosa[16] y cirugía intestinal[3,18,21].

La mucoviscidosis o fibrosis quística se caracteriza por la disfunción variable de glándulas exócrinas y presenta como complicación frecuente desnutrición, siendo esta, en parte, responsable por la carencia de zinc que estos pacientes pueden presentar, pues la albúmina es la principal responsable del transporte de zinc en el plasma. Los problemas de absorción intestinal causados por la mucoviscidosis llevan a un déficit dietético que incluye zinc, proteínas (albúmina) y aminoácidos esenciales que serían responsables de las alteraciones cutáneas[18,24]. De los tres casos de AE secundarios a mucoviscidosis, uno evolucionó al óbito debido a la demora en el diagnóstico de la fibrosis quística que se realizó en la necropsia.

En pacientes con diarrea, desnutrición y en los que reciben nutrición parenteral la deficiencia de zinc y la fisiopatología de la AE son similares, siendo causada por el aumento del metabolismo tisular debido a infección, aumento de las pérdidas y desnutrición proteico-calórica[25]. En la desnutrición proteico-calórica el déficit de zinc ocurre por la baja ingesta de alimentos, incluso los ricos en zinc (frutos de mar, carne bovina y de carnero, huevos, yogurt, granos y nueces)[17,29] y a la deficiencia proteica, elemento transportador de zinc en el organismo.

En los niños que reciben nutrición parenteral prolongada la AE era más frecuentemente observada cuando no se aportaban lípidos y vitaminas, pero también puede ser observada en niños con alto catabolismo y aporte inadecuado de zinc en la dieta. La resección intestinal disminuye el área de absorción y en la mayoría de los casos estos pacientes reciben nutrición parenteral prolongada hasta la readaptación intestinal. En el caso cinco la AE fue consecuencia de una cirugía de resección intestinal que fue realizada para corrección de atresia del yeyuno, evolucionó con un síndrome del intestino corto, dificultad para el retiro de la nutrición parenteral y desnutrición.

En el caso siete el aspecto de las lesiones sugería el diagnóstico de AE y la posibilidad de ser consecuencia del nivel disminuido de zinc en la leche materna fue confirmada por la ausencia de recurrencia de las lesiones luego de la suspensión del suplemento de esta metaloenzima, hecho que no ocurre en el déficit primario.

La deficiencia de zinc en la leche humana en madres con nivel sérico de zinc normal es poco comprendida. Puede ser debida a una anomalía hereditaria en la secreción de zinc por las glándulas mamarias que resulta en una alteración, cualitativa o cuantitativa, del ligando del zinc involucrado en la transferencia de zinc desde la sangre a la leche materna[15]. En algunos estudios de casos fue observada la deficiencia

de zinc en la leche materna solamente en la primera gestación, siendo propuesto que podría ocurrir por inmadurez mamaria. En los casos en que la deficiencia de zinc fue detectada en el tercer embarazo, con gestaciones previas sin alteraciones, se sugiere que la capacidad de concentración de zinc en la leche disminuye de acuerdo con el aumento de la edad materna. En el caso presentado, el paciente era el segundo hijo, con un hermano sano. No obstante, no existen evidencias en la literatura mostrando la correlación entre edad materna y cantidad de zinc en la leche materna[19].

El diagnóstico de AE es esencialmente clínico, pudiendo haber diarrea, alteraciones del humor y lesiones cutáneas de distribución y aspecto característico con placas eritematosas semejantes a quemaduras y lesiones eczematosas con límites nítidos en la región perioral, genital, manos, pies y alopecia.

La investigación laboratorial es complementaria, pero no esencial. El dosaje de zinc sérico, cuando sea factible realizarlo, es un dato importante. La interpretación de este examen es difícil debido a variaciones de los niveles durante el día y según grupo etario, además de la fácil contaminación a través de las agujas y frascos utilizados.

En los casos en que no sea posible el dosaje del zinc o el resultado fuera dudoso, el dosaje de fosfatasa alcalina evidencia indirectamente los niveles de zinc en sangre[30], debido a que es una metaloenzima zinc-dependiente y, por lo tanto, sus niveles también estarán disminuidos.

El examen histopatológico de piel es inespecífico, pudiendo ser útil para descartar otras patologías como la dermatitis de contacto y la dermatitis seborreica. La microscopía electrónica tiene sólo interés académico y muestra una queratinización anormal. El examen ultraestructural de la mucosa del yeyuno puede mostrar inclusiones filamentosas en las células de Paneth[31].

En el diagnóstico diferencial deben ser consideradas la pelagra, dermatitis seborreica, candidiasis diseminada, hipovitaminosis, deficiencias de ácidos grasos, deficiencia de isoleucina, glucagonoma y sífilis.

Desde el estudio de Moynahan en 1973[8] el zinc es el tratamiento de elección. No existe consenso sobre la dosis a ser administrada, pero la mayoría de los autores recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg/kg/día de zinc elemental y dosis de mantenimiento de 1 a 2 mg/kg/día. Puede ser administrado cada ocho o doce horas, tanto por vía oral como parenteral, y en las formas de gluconato, acetato o sulfato[32,33]. Debe ser administrado una a dos horas antes de las comidas para su mejor absorción.

La mejoría con el tratamiento ocurre en 24 a 48 horas con recuperación completa de las lesiones cutáneas en dos a cuatro semanas. El apetito retorna en dos a cuatro días y la diarrea cesa en el mismo período. En los casos con alopecia, el inicio del crecimiento capilar ocurre en tres a cuatro semanas.

El zinc en general es bien tolerado, seguro y altamente eficaz. No es teratogénico y puede ser utilizado durante el embarazo. El riesgo de toxicidad es muy bajo, puede ocurrir dolor abdominal, náuseas y vómitos[34]. El uso crónico y en altas dosis puede llevar a efectos colaterales dosis-dependientes como hipocupremia[34], anemia y neutropenia[10]. Por lo tanto, se recomienda que después del control de la enfermedad se utilice la menor dosis posible para evitar la recidiva[10].

Existe poca información sobre el pronóstico. La dieta rica en zinc puede suplir las necesidades metabólicas diarias. En los pacientes adultos con dieta inadecuada y que suspenden el suplemento de zinc la deficiencia crónica puede pasar desapercibida ya que las manifestaciones dermatológicas pueden ser leves a moderadas como dermatitis seborreica y erupción acneiforme, sin embargo las consecuencias incluyen secuelas neurológicas como enfermedad cerebelar, parkinsonismo, atrofia cortical y alteraciones psiquiátricas importantes[11].

El diagnóstico es clínico, basado en el aspecto y distribución característicos de las lesiones, sin embargo no siempre es fácil debido a su seme-

janza clínica con otras enfermedades. A pesar de ser rara, la AE debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de lesiones periorificiales en niños, pues el retraso en el reconocimiento de esta enfermedad puede resultar en secuelas importantes e irreversibles demostrando así la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz.

Se agradece a la Dra. Paula Boggio por la traducción de este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Pereira JC. Acrodermatitis enteropathica: a case report. An bras Dermatol. 2002 jan/fev;76(2):59-64.
2. Sehgal VN, Jain S. Acrodermatitis enteropathica. Clin Dermatol. 2000 Nov-Dec;18(6):745-8.
3. Ozkan S, Ozkan H, Fetil E, Corapcioglu F, Yilmaz S, Ozer E. Acrodermatitis enteropathica with Pseudomonas aeruginosa sepsis. Pediatr Dermatol. 1999 Nov-Dec;16(6):444-7.
4. Perafan-Riveros C, Franca LF, Alves AC, Sanches JA, Jr. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. Pediatr Dermatol. 2002 Sep-Oct;19(5):426-31.
5. Brandt T. Dermatitis in children with disturbances of the general conditions and absortion of food elements. Acta Dermatol Venereol. 1936;17:513-6.
6. Danbolt N CK. Acrodermatitis Enteropathica. Acta Dermatol Venereol. 1942;23:127-69.
7. Dillara C. Acrodermatitis enteropathica: review of thge literature and report of a case succefully treated with Diodiquin. JAMA. 1953;152:509-12.
8. Moynahan EJ. Letter: Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. Lancet. 1974 Aug 17;2(7877):399-400.
9. Lonnerdal B, Stanislowski AG, Hurley LS. Isolation of a low molecular weight zinc binding ligand from human milk. J Inorg Biochem. 1980 Jan;12(1):71-8.
10. Hachich N. Acrodermatite entéropathique. Nouv Dermatol. 1993;12:706-8.
11. Radja N, Charles-Holmes R. Acrodermatitis enteropathica - lifelong follow-up and zinc monitoring. Clin Exp Dermatol. 2002 Jan;27(1):62-3.
12. Bodemer A. Acrodermatitis enteropathica vs. acquired zinc deficiency. J Am Acad Dermatol. 2004 march;march:173.
13. Kury S, Dreno B, Bezieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. Nat Genet. 2002 Jul;31(3):239-40.
14. Nakano A, Nakano H, Nomura K, Toyomaki Y, Hanada K. Novel SLC39A4 mutations in acrodermatitis enteropathica. J Invest Dermatol. 2003 Jun;120(6):963-6.
15. Guillot I, Roth B, Causeret AS, Jullien D, Claris O, Faure M, et al. [Acquired zinc deficiency in a breast-fed premature infant]. Arch Pediatr. 2003 May;10(5):442-4.
16. Novice FM. Handbook of genetic skin disorders. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1994.
17. Harper J, Oranje AP, Prose NS. Textbook of pediatric dermatology. Oxford ; Malden, MA: Blackwell Science; 2000.
18. Mazzocchi C, Michel JL, Chalencon V, Teyssier G, Rayet I, Cambazard F. [Zinc deficiency in mucoviscidosis]. Arch Pediatr. 2000 Oct;7(10):1081-4.
19. Stevens J, Lubitz L. Symptomatic zinc deficiency in breast-fed term and premature infants. J Paediatr Child Health. 1998 Feb;34(1):97-100.
20. Bieber T. Une pathologie à laquelle il faut savoir penser: l´acrodermatite enteropathique. Nouv Dermatol. 1990;9(9):738-40.
21. Sampaio SdAP. Dermatologia. 2a ed. Säao Paulo, SP, Brasil: Artes Mâedicas; 2001.
22. Brazin SA, Johnson WT, Abramson LJ. The acrodermatitis enteropathica-like syndrome. Arch Dermatol. 1979 May;115(5):597-9.
23. Prasad AS. Clinical, endocrinologic, and biochemical effects of zinc deficiency. Spec Top Endocrinol Metab. 1985;7:45-76.
24. Patrizi A, Bianchi F, Neri I, Specchia F. Acrodermatitis enteropathica-like eruption: a sign of malabsorption in cystic fibrosis. Pediatr Dermatol. 2003 Mar-Apr;20(2):187-8.
25. Granel F, Barbaud A, Reichert S, Schmutz JL. Acrodermatitis enteropathica-like rash and enterocolitis. Eur J Dermatol. 1998 Sep;8(6):445-6.
26. Fraker PJ, Jardieu P, Cook J. Zinc deficiency and immune function. Arch Dermatol. 1987 Dec;123(12):1699-701.
27. Seyhan ME, Selimoglu MA, Ertekin V, Fidanoglu O, Altinkaynak S. Acrodermatitis enteropathica-like eruptions in a child with Hartnup disease. Pediatr Dermatol. 2006 May-Jun;23(3):262-5.
28. Martin DP, Tangsinmankong N, Sleasman JW, Day-Good NK, Wongchantara DR. Acrodermatitis enteropathica-like eruption and food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005 Mar;94(3):398-401.
29. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. Int J Dermatol. 2002 Sep;41(9):606-11.
30. Weismann K, Hoyer H. Serum alkaline phosphatase and serum zinc levels in the diagnosis and exclusion of zinc deficiency in man. Am J Clin Nutr. 1985 Jun;41(6):1214-9.
31. Mack D, Koletzko B, Cunnane S, Cutz E, Griffiths A. Acrodermatitis enteropathica with normal serum zinc levels: diagnostic value of small bowel biopsy and essential fatty acid determination. Gut. 1989 Oct;30(10):1426-9.
32. Campo AG, Jr., McDonald CJ. Treatment of acrodermatitis enteropathica with zinc sulfate. Arch Dermatol. 1976 May;112(5):687-9.
33. Hirsh FS, Michel B, Strain WH. Gluconate zinc in acrodermatitis enteropathica. Arch Dermatol. 1976 Apr;112(4):475-8.
34. Stephan F, Revuz J. [Zinc salts in dermatology]. Ann Dermatol Venereol. 2004 May;131(5):455-60.