

ACRODERMATITIS ENTEROPÁTICA, UN RETO DIAGNÓSTICO. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

CARLOS F. AVELLANEDA, M.D.^{1*}, CLAUDIA M. CRUZ, M.D.¹ Y CAROLINA A. PALACIO, M.D.¹

¹ Residentes del Programa de Dermatología de la Universidad Militar Nueva Granada,
Servicio de Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá, DC, Colombia

Resumen

La acrodermatitis enteropática, una patología de baja incidencia pero de gran relevancia clínica, debe ser reconocida rápida y acertadamente por dermatólogos y pediatras, con el fin de garantizar un tratamiento que controle la rápida progresión de las lesiones y las graves alteraciones sistémicas que pueden acompañar las manifestaciones cutáneas características de la enfermedad. Aunque fue descrita hace setenta años, tan sólo hasta hace quince se logró establecer que su etiología no era infecciosa y que se debía a una deficiencia de zinc, consecuencia de alteraciones genéticas en los transportadores de este ión. Se reporta el caso de un paciente desnutrido, con baja talla para la edad, con retardo en el desarrollo psicomotor y graves lesiones en la piel, que ingresó al Hospital Militar Central de Bogotá luego de haber recibido en otras instituciones de salud múltiples tratamientos que empeoraron su sintomatología. Se sospechó desde el ingreso de acrodermatitis enteropática, la cual se confirmó con un riguroso examen, obteniéndose resolución total de las lesiones luego de tres semanas de iniciado el tratamiento.

Palabras clave: acrodermatitis, zinc, hiperqueratosis

ENTEROPATHIC ACHRODERMATITIS, A DIAGNOSTIC CHALLENGE. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Abstract

Enteropathic achrodermatitis is of a low incidence but of a great clinical relevance, which must be recognized quickly and accurately by dermatologists and pediatricians, so that the treatment can be given to control the quick progression of the lesions and the serious systemic changes that may associate with the cutaneous signs characteristic of this disease. Although it was initially described 70 years ago, it was not until 15 years ago that it was established that it was not of an infectious etiology but rather due to a zinc deficiency as a consequence of a genetic alteration of the transport mechanism of the ion. This is the case of a malnourished patient, short stature for his age, delayed psychomotor development and severe skin lesions, who was admitted to the Hospital Militar Central de Bogota after being treated in other institutions with multiple therapies which worsened his symptoms. From the start it was suspected that this was enteropathic achrodermatitis, confirmed by thorough testing, and there was complete resolution of the lesions 3 weeks after the treatment was initiated.

Key words: acrodermatitis, zinc, hyperkeratosis

ACRODERMATITIS ENTEROPÁTICA, UM DIAGNÓSTICO DO DESAFIO. RELATÓRIO DO CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Resumo

O acrodermatites enteropática, uma patologia de incidência baixa mas da relevância clínica grande, deve ser acertada e rapidamente reconhecida por dermatologistas e por pediatras, com a finalidade de garantir um tratamento que possa controlar a progressão rápida das lesões e das alterações sérias sistémicas que podem acompanhar as manifestações cutâneas características da doença. Embora foi descrita há setenta anos, só faz quinze se conseguiu estabelecer que a sua etiologia não era infecciosa e que se devia a uma deficiência do zinco, consequência de alterações genéticas nos transportadores deste ión. Reporta se caso de doente desnutrido, com baixa talha para a idade, retardo do desenvolvimento psicomotor e lesões importantes na pele, Ingresso no Hospital Militar Central de Bogotá após de ter recebido em outras instituições numerosos tratamentos da saúde que aumentarão sua sintomatologia. Suspeito-se no ingresso acrodermatites enteropática, que foi confirmado com um rigoroso exame, obtendo-se resolução total das lesões após três semanas do iniciado o tratamento.

Palavras-chave: acrodermatite, zinco, hiperkeratose

Recibido: Abril 12 de 2009

Aceptado: Junio 30 de 2009

* Correspondencia: avellaneda@hotmail.com, Dirección postal: Servicio de Dermatología, Hospital Militar Central, Tr. 3 No. 49-00, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción

La acrodermatitis enteropática (AE) es una rara enfermedad congénita de carácter autosómico recesivo, en la que se presenta una alteración en la absorción o en el metabolismo de zinc (1,2). Fue descrita por primera vez en 1936 por Brandt, cuando presentó tres casos de pacientes que posterior al retiro definitivo de la lactancia materna, desarrollaron lesiones dérmicas acrales acompañadas de diarrea crónica de difícil manejo, que no respondían a los múltiples tratamientos antibióticos y antimicóticos establecidos, pues para el momento, se creía que el cuadro tenía una etiología micótica. Fue sólo hasta 1996 cuando Dranklück, al establecer las bases moleculares del metabolismo del zinc, demostró que una alteración en su absorción era la causa de la enfermedad (3).

Reporte de caso

Se reporta el caso de un paciente masculino de quince meses de edad, procedente de Florencia (Caquetá), quien a su ingreso al Servicio de Urgencias del Hospital Militar Central presentaba un cuadro clínico de ocho meses de evolución consistente en lesiones dérmicas de predominio peri oral en pliegues y regiones acrales, acompañadas de irritabilidad y diarrea ocasional. Además, retardo en el desarrollo psicomotor y desnutrición crónica. Como antecedentes importantes presentó bajo peso al nacer y suspensión de lactancia materna a los seis meses de edad. Durante el interrogatorio, la madre refirió tres hospitalizaciones del niño desde el inicio del cuadro clínico, la última de ellas quince días antes, habiendo recibido tratamiento con oxacilina, ampicilina sulbactam y fluconazol sin obtener mejoría de los síntomas.

Al examen físico se encontró un paciente reactivo, irritable, con llanto constante y pálido, con pápulas eritematosas ligeramente descamativas que conflúan para formar placas eritematosas de bordes bien definidos, algunas con tendencia a la liquenificación, iniciadas en la región peri-oral (figura 1), que luego comprometieron la región posterior y lateral de cuello. Además presentaba en tórax, en tercio distal de miembros inferiores, en región genital, en rodillas, en manos y en pies, placas secas, eritematosas, de bordes bien definidos, con lesiones satelitales, algunas de ellas infiltradas y con costra serohemática (figura 2). En las regiones glútea y lumbar se encontró una zona de amplia de erosión y paroniquia en uñas del pie izquierdo (figura 3). No se evidenciaron ganglios palpables.



FIGURA 1. Placas eritematosas secas de bordes bien definidos en región peri oral y tórax



FIGURA 2. Placas secas, eritematosas de bordes bien definidos, con lesiones satélite, algunas infiltradas y con costra serohemática en tercio distal de miembros inferiores, región genital, rodillas, manos y pies



FIGURA 3. Paroniquia en dedos de pies

Inicialmente, por tratarse de un paciente poli medicado, se sospechó un cuadro de toxidermia medicamentosa, pero el juicioso interrogatorio a la madre junto con el exhaustivo examen físico llevó a la sospecha diagnóstica de acrodermatitis enteropática. Dada la severidad de las lesiones cutáneas se decidió hospitalizar al paciente, garantizando

alimentación adecuada por vía oral y la realización de estudios complementarios con el manejo emoliente de las lesiones. Se solicitaron paraclínicos para corroborar el diagnóstico, entre ellos hemograma, ionograma, prueba de Elisa para VIH, glucemia, KOH y cultivo de las lesiones, todos ellos reportados dentro de límites normales.

La biopsia de piel reportó hiperqueratosis con ortoqueratosis, acantosis con hiperplasia de papilas dérmicas, aclaramiento epidérmico con presencia de queratinocitos apoptóticos y engrosamiento de las fibras de colágeno de la dermis profunda, hallazgos compatibles con el diagnóstico propuesto de acrodermatitis enteropática. Se solicitó también una medición de los niveles de zinc en sangre que reportó 41 mg/dl, con lo que se corroboró el diagnóstico de acrodermatitis enteropática, ya que los valores normales para este ión están en un rango entre 50 mg/dl y 70 mg/dl. Se decidió entonces iniciar manejo con sulfato de zinc a dosis de 2 mgs/kg, obteniéndose mejoría clínica total a las tres semanas de iniciado el tratamiento (figuras 4-6)



FIGURA 4. Mejoría clínica de lesiones acrales una semana después de tratamiento



FIGURA 5. Mejoría de lesiones en pliegues y rodillas



FIGURA 6. Mejoría lesiones en pliegues tres semanas después del tratamiento

Discusión

El zinc, uno de los más importantes elementos traza y vital para los seres humanos, está presente en frutos secos, en granos enteros, en hortalizas de hoja y en mariscos, principalmente. Su deficiencia puede ocurrir de manera congénita o adquirida y tanto su absorción como excreción están controladas por mecanismos homeostáticos no muy bien conocidos. Se sabe que cuando la ingesta de zinc es pequeña aumenta notablemente su absorción intestinal, reduciéndose por el contrario la pérdida por orina y tracto intestinal (4,5). Al igual que sucede con el calcio, la absorción del zinc tiene lugar mediante dos mecanismos: uno saturable mediado por transportadores que funciona más eficientemente cuando las concentraciones de zinc en la luz intestinal son bajas y otro de difusión pasiva dependiente de las concentraciones del metal. Como por lo general el zinc se encuentra unido a aminoácidos y a pequeños péptidos, sus iones tienden a ser liberados en las proximidades de las vellosidades para que se lleve a cabo su absorción (4).

Además de fundamental en varias funciones metabólicas, el zinc también incide de manera notoria en una adecuada respuesta inmune, actuando como estabilizante de la membrana lisosomal. Su déficit ocasiona un descenso en la respuesta de los linfocitos T, en las reacciones de hipersensibilidad retardada y en la movilización de neutrófilos y monocitos hacia algunos tejidos (6). *In vivo* se ha demostrado que inhibe la interacción bacteriófaga con las bacterias, que bloquea los efectos de las endotoxinas y que las bacterias gram positivas son sensibles a él (1).

Los pacientes que sufren de acrodermatitis enteropática desarrollan deficiencia de zinc debido a una disminución en su absorción a nivel de duodeno y yeyuno. En lactantes alimentados exclusivamente con leche bovina, esta condición genética surge generalmente días o semanas posteriores al nacimiento y en los alimentados con leche materna, poco después del destete de los bebés (6,7). Si bien la leche bovina y la humana contienen las mismas concentraciones de zinc, en esta última hay más biodisponibilidad, pues se encuentra unido a un ligando de bajo peso molecular que secreta el páncreas, razón que hace a la leche materna una fuente inmejorable de zinc. Un mal funcionamiento en la producción, en la estructura, o en la función de esta proteína de bajo peso molecular puede ser la causa de algunos casos de acrodermatitis enteropática familiar (4,8). En pacientes con trastornos como fibrosis quística, insuficiencia renal crónica y síndrome de mala absorción secundaria a alto contenido de fibra, también se han documentado manifestaciones clínicas de esta enfermedad, sin que el mecanismo responsable se tenga completamente claro (8,9).

En la actualidad se conocen al menos catorce transportadores que regulan la entrada y salida de este oligoelemento en las células, habiéndose demostrado que en los pacientes con acrodermatitis enteropática existen alteraciones en los genes ZN T4 y SCL 39 (ubicado en el *locus* 8q24) que codifican para el transportador Zip 4, el más importante transportador de zinc en el humano (5). También esta documentada en familias con esta enfermedad, una deficiencia en la enzima oligopeptidasa intestinal, necesaria para la absorción del zinc (1,11).

Referente a los signos clínicos de la deficiencia de zinc, se ha descrito hipogonadismo, baja estatura, anemia moderada, hipogeusia, retraso en la cicatrización de las heridas, blefaritis, queilitis, alopecia, paroniquia, así como lesiones en piel que característicamente comprometen las zonas acrales, pliegues y región peri-oral (1,2). De ahí que se deba tener en cuenta, dentro de los diagnósticos diferenciales, causas de erupción anogenital como dermatitis del pañal, candidiasis cutánea, dermatitis seborreica infantil, psoriasis infantil, infecciones por dermatofitos, histiocitosis de Langerhans y enfermedad de Leiner (7). Es importante añadir que además de congénita, la deficiencia de zinc también puede ser adquirida, aunque en ambos casos las manifestaciones clínicas son idénticas. Es más frecuente la forma adquirida, asociada por lo general a deficiencias de zinc en la leche materna, a alteraciones metabólicas como la aciduria metilmalónica y a reposición inadecuada en estados de nutrición parenteral (1,6-8).

Está claro que el diagnóstico de la acrodermatitis enteropática es clínico, confirmándose, como sucedió con este caso, con niveles séricos de zinc y con biopsia de piel, a pesar de que los hallazgos histológicos no sean específicos para la enfermedad. Clásicamente y aunque sólo se presenta en un 20% de los casos, la tríada de dermatitis, alopecia y diarrea se ha descrito como característica de acrodermatitis enteropática (12-15). Así mismo, el comienzo de los síntomas tampoco es constante, pudiendo variar de días a meses posteriores al nacimiento, con un inicio gradual que posteriormente empeora, tal y como sucedió con el paciente del caso que se reporta. En él, las lesiones se instalaron lentamente, para posteriormente dar lugar a placas secas, escamosas y ecematosas distribuidas en región peri-oral, cuello y extremidades distales. Es frecuente que las lesiones se infecten con *Cándida albicans* (1,10), fenómeno que se comprende por las alteraciones a nivel de la respuesta inmune celular dependientes de zinc y por bacterias gram negativas oportunistas que agravan el cuadro clínico (2,5).

El método paraclínico más adecuado para confirmar una sospecha de acrodermatitis enteropática es la medición de los niveles plasmáticos o séricos de zinc, que no siempre refleja valores muy por debajo de los rangos normales, debido a que en los estadios tempranos de la enfermedad puede existir una sobre regulación mediada por interleucina 6 que compensa estos niveles (1,11). Esto concuerda exactamente con los niveles del paciente descrito, cuyos niveles de zinc estuvieron sólo 9 mg/dl por debajo del valor normal.

El tratamiento para la acrodermatitis enteropática es la administración de zinc entre 30 mg y 50 mg, como se realizó en este caso, en forma de sulfato de zinc vía oral, a razón de 1 mg/kg/día, pudiendo llegar hasta 5mg/kg/día, de acuerdo con la respuesta clínica y con el valor de los niveles plasmáticos (1,2,9). A pesar de que el zinc es el menos tóxico de todos los oligoelementos y de que su margen de seguridad es muy amplio, es necesario evaluar su toxicidad (10). Ello se estableció mediante el estudio de la *Tolerable Upper Intake Level* (UL), que se define como el nivel más alto de la ingesta diaria de un nutriente que no supone un riesgo, ni efectos adversos sobre la salud de casi todos los individuos. Este parámetro, que se calcula a partir de la ingesta total, para el zinc es de 40 mg/día, proveniente tanto de alimentos, como de agua y suplementos (12).

Existen trabajos que indican el posible desarrollo de alteraciones como consecuencia de la ingesta de dosis moderadamente elevadas de zinc durante largos períodos de tiempo, estando demostrado en varones que un con-

sumo elevado de suplementos de zinc produce un riesgo significativamente mayor para cáncer de próstata, así como la inhibición de los efectos benéficos de los biofosfonatos, incremento de los niveles de testosterona, incremento del colesterol total y reducción de los niveles del colesterol de alta densidad (4,5). Además, se han documentado casos de anemia y de nefrosis inducidas por un exceso de zinc, cesando los efectos tóxicos cuando se suspende su ingesta (11). La mayoría de veces, como sucedió con este paciente, hay una rápida respuesta al tratamiento, con desaparición de las lesiones cutáneas entre una y cuatro semanas aproximadamente, seguida de una posterior recuperación del peso y de las demás manifestaciones sistémicas asociadas (2,3).

Se concluye entonces que la acrodermatitis enteropática, a pesar su baja incidencia, es una entidad de gran relevancia clínica, si se tienen en cuenta las graves manifestaciones cutáneas y las posibles complicaciones sistémicas que se presentan. De ahí que el dermatólogo y el pediatra deban pensar en esta enfermedad cuando se enfrenten a un paciente con las lesiones cutáneas descritas, acompañadas de retardo en el desarrollo psicomotor y de alteraciones nutricionales, garantizando así el inicio de un rápido tratamiento que permita la total recuperación del paciente.

Agradecimientos

A los Servicios de Patología y Pediatría del Hospital Militar Central.

Referencias

1. Duru T, Sibel E. Acrodermatitis Enteropathica-Like Eruption in Metabolic Disorders: Acrodermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2009;1-5.
2. Sheila P. Meftah H, Gerard T. A new mutation in exon 3 of the *SCL39A4* gene in a Tunisian family. *International Ward Rounds Nutrition*. 2006;22:1067.
3. Bressan G, Oliveira V, Parolin L. Acrodermatitis enteropática: descripción de siete casos y revisión de la literatura. *Dermatología pediátrica*. 2006;4(3):211-216.
4. Maverakis E, Maxwell A F, Peter J L, Draznin J. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56:116-124.
5. David J E. The SLC39 family of metal ion transporters. *European Journal of Physiology*. 2004;447:796-800.
6. Sukhjot K, Gurvinder P. Thami and Amrinder J. Kanwar. Acrodermatitis Enteropathica in a Full-term Breast-fed Infant. *Indian Journal of Pediatrics*. 2002;69(7):631-633.
7. Singk U K, Sinha B K. Symptomatic zinc deficiency in a breast-fed full term infant. *Indian Journal of Pediatrics*. 2004;61(3):307-308.
8. Julio E. Sanchez K L, Barham, Omar P. Acquired acrodermatitis enteropathica: case report of an atypical presentation. *Journal of Cutaneous Pathology* 2007;34:490-493.
9. Seyhan M E, Selimoglu M A, Ertekin V, Fidanoglu O, Altinkaynak S. Acrodermatitis enteropathica-like eruptions in a child with Hartnup disease. *Pediatric Dermatology*. 2006;23(3):262-265.
10. Larralde M, Ballona R, Raspa M, Reza H, Brunet A. Acrodermatitis enteropática. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 1995;93:328-332.
11. Sarah L, Jensen C, Zembowicz A, Hurt M. Acrodermatitis Enteropathica. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2008:35.
12. Rubio I, Ascione I, Glausius G. Acrodermatitis enteropática. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 2001;72(4):298-302.
13. Abdelhamid K, Mohammed T S. Evaluation cases report with severe acrodermatitis enteropathica. *Archives of Dermatology Research*. 2001;293 :392-396.
14. Pereira J C. Acrodermatitis enteropathica: a case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2002;76(2):59-64.
15. Sehgal V N, Jain S. Acrodermatitis enteropathica. *Clinical Dermatology*. 2000;18(6):745-748.
16. Ozkan S, Ozkan H, Fetil E, Corapcioglu F, Yilmaz S, Ozer E. Acrodermatitis enteropathica with *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *Pediatric Dermatology*. 1999;16(6):444-447.