



## **Acrodermatite enteropática, um caso de dermatite que não resolve**

Ana Boto<sup>1</sup>, Vasco Sousa Coutinho<sup>2</sup>, Filomena Candido<sup>1</sup>, Ana Serrão Neto<sup>1</sup>

1. Centro da Criança, Hospital Cuf Descobertas, Lisboa

2- Centro de Dermatologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

### **Resumo**

A acrodermatite enteropática é uma doença rara da infância. A forma clássica resulta de alteração genética que condiciona deficiente absorção intestinal de zinco. A tríade dermatite, alopecia e diarreia arrastada é típica, mas a evolução das queixas obriga ao diagnóstico diferencial com outras dermatites comuns. Relata-se o caso de lactente com erupção perioral e acral arrastada, associada a dificuldade alimentar. Foi diagnosticado eczema com sobreinfecção bacteriana e medicado, sem melhoria. No internamento detectou-se baixa de zinco sérico e o estudo anatomo-patológico das lesões confirmou o diagnóstico. O estudo genético identificou a alteração característica da doença. Salienta-se a raridade da doença, importância de diagnóstico precoce e necessidade de exclusão de outras patologias da infância, mais frequentes e com manifestações semelhantes.

**Palavras-chave:** Acrodermatite enteropática, zinco, gene SLC39A4

*Acta Pediatr Port 2012;43(2):68-70*

### **Acrodermatitis enteropathica – unresolved dermatitis**

#### **Abstract**

Acrodermatitis enteropathica is a rare disease, beginning in infancy. The classical form results from a genetic defect that causes poor intestinal absorption of zinc. Typical signs are dermatitis, alopecia and proctated diarrhea but their progress requires the differential diagnosis with other common dermatitis. We report the case of a seven old month's baby with prolonged oral and extremities eczematous eruptions with related feeding problems. Eczema with bacterial infection was diagnosed and medicated without improvement. He was admitted to the hospital and the etiologic investigation performed revealed low serum zinc with the biopsy confirming the diagnosis. The molecular study identified the genetic changes characteristic of the disease. We emphasize the rarity

of the disease, importance of early diagnosis, as well as the need for exclusion of similar but more common affections.

**Keywords:** enteropathic acrodermatitis, zinc, SLC 39A4 gene.

*Acta Pediatr Port 2012;43(2):68-70*

### **Introdução**

O défice congénito de absorção de zinco, designado por acrodermatite enteropática, é uma doença rara, derivada da diminuição sérica deste micro-elemento, responsável por diferentes funções celulares essenciais para a vida: catalítica, estrutural e reguladora do funcionamento celular<sup>1,2</sup>.

A forma clássica da doença, autossómica recessiva, resulta da mutação da proteína transportadora intestinal de zinco com subsequente mal-absorção deste metal<sup>1</sup>. A diminuição de zinco origina o aparecimento de lesões cutâneas, tipo eczema, psoriática, bolhosa ou vesicular, distribuídas pelas extremidades e zonas periorificiais, podendo atingir grande parte da superfície corporal. Adicionalmente, surge diarreia arrastada e alopecia generalizada. Outros sinais possíveis são alterações oftalmológicas, neurológicas, comportamentais, anorexia, má progressão estaturó-ponderal e infeções recorrentes<sup>1,3</sup>.

Manifesta-se nos primeiros meses de vida e tem uma incidência estimada de um caso / 500.000 crianças, sem predomínio de sexo ou raça. As primeiras descrições da doença remontam a 1936, mas só em 1974 foi reconhecido o papel central do défice de zinco nas manifestações clínicas<sup>1</sup>. Em 2001, foi localizado o gene responsável na região 8q24.3 do cromossoma 8. Este gene, SLC39A4, pertence a uma super-família de transportadores celulares e é responsável pela codificação do transportador Zip4, que permite a absorção intestinal de zinco<sup>4-6</sup>.

O diagnóstico baseia-se no doseamento de zinco no sangue, urina e/ou cabelo. Nem sempre existe uma diminuição abaixo dos valores de referência e a suspeita deve ser confirmada pelo doseamento de zinco nos eritrócitos ou pelo estudo histológico

**Recebido:** 12.05.2012

**Aceite:** 03.05.2012

#### **Correspondência:**

Ana Boto  
Centro da Criança, Hospital CUF Descobertas  
Rua Mário Botas, Parque das Nações  
1998-018 Lisboa  
ana.boto@jmellosaude.pt

das lesões cutâneas. Outra forma de confirmação diagnóstica consiste em iniciar terapêutica de substituição com zinco e observar a remissão rápida das lesões cutâneas<sup>3</sup>.

Estão descritas formas adquiridas de défice de zinco, com manifestações sobreponíveis, denominadas acrodermatite enteropática-like (AE-like). Estas, resultam da menor ingestão deste metal (por baixa concentração no leite materno, pouca biodisponibilidade em leite adaptado, alimentação parentérica total, dieta vegetariana restritiva, malnutrição, entre outras) ou menor absorção intestinal (na fibrose quística ou na doença de chron). Algumas doenças metabólicas podem, igualmente, ter uma apresentação semelhante à AE<sup>7-10</sup>.

### Relato de caso

Lactente de nove meses, do sexo feminino, caucasiana, hospitalizada por erupção perioral e acral, exuberante e arrastada, e recusa alimentar.

Trata-se da primeira filha de pais jovens saudáveis, não consanguíneos, sem doenças heredo-familiares conhecidas. A gravidez, o parto e o período neonatal decorreram sem intercorrências. Foi alimentada com leite materno exclusivo até aos sete meses. A diversificação alimentar foi efectuada com com difícil adaptação aos sólidos. O crescimento estatural ponderal decorreu no percentil 75 até aos seis meses e posterior descida para percentil 25. O desenvolvimento psicomotor foi sempre adequado à idade. Foi sujeito a vacinação de acordo com o programa nacional de vacinação e com vacina para o rotavírus (Rotarix<sup>®</sup>) e pneumococo (Prevenar 13<sup>®</sup>).

Em contexto de infecção respiratória superior, surgiram lesões cutâneas impetiginadas (nariz, região perioral e mento). Foi observada por dermatologista e medicada com antibiótico tópico. Após uma semana, mantinha lesões com aspecto sobreponível, pelo que foi iniciada terapêutica com flucloxacilina oral. Três semanas após início da doença foi hospitalizada, por agravamento contínuo das lesões e recusa alimentar. Foi medicada com flucloxacilina endovenosa (EV), rehidratação EV e teve alta melhorada, a completar antibioterapia oral. Uma semana depois, verificou-se nova exacerbação das lesões, com gengivostomatite exuberante e recusa alimentar, tendo sido re-internada.

A evolução arrastada e resposta incompleta à terapêutica instituída, levou ao estudo metabólico, da imunidade, realização de fibroscopia esofágica e biópsia das lesões.

Da avaliação laboratorial salientava-se: hemoglobina 12,4 mg/dl, leucócitos 19 920 (26%N), plaquetas 486 000, PCR negativa, velocidade de sedimentação 35 mm/hora, proteínas totais 6,8 g/dl, zinco sérico 49 µg/dl (referência: 67-118), cobre sérico 149 µg/dl (referência 90-190).

A determinação de imunoglobulinas (Ig), de subclasses de Ig G, o estudo funcional de leucócitos, as populações linfocitárias e a fagocitose de leucócitos não apresentaram alterações. A hemocultura foi negativa, e o exame cultural de exsudado cutâneo revelou *Staphylococcus aureus* sensível à metilicina. A pesquisa de ácidos gordos e aminoácidos assim como de

substâncias redutoras na urina foram negativas. O exame por fibroscopia não mostrou alterações faríngeas.

O baixo valor do zinco sérico, levou à terapêutica com gluconato de zinco oral (25 mg 2x/dia), inicialmente por sonda naso-gástrica por dificuldade na ingestão (cápsulas com mau paladar). Após três dias constatou-se melhoria clínica evidente, tendo alta ao 13º dia, com regressão significativa das lesões, e medicado com gluconato de zinco 15 mg 2x/dia.

O quadro clínico, o valor do zinco sérico e a boa resposta à suplementação com esse mineral levaram ao diagnóstico de acrodermatite enteropática, que a biópsia da pele confirmou.

Realizou-se o estudo genético, que revelou a presença de duas mutações, ambas em heterozigotia: C.283 C>T, (p.Arg95Cys) e C.599 C>T, (p.Pro200Leu).

Após a alta, tem sido acompanhada em Dermatologia e Pediatria, mantendo-se terapêutica com zinco e remissão clínica.

### Discussão

Neste lactente, a apresentação inicial de erupção cutânea tipo eczema e distribuição em zonas comuns de irritação, sugeriu um diagnóstico frequente na infância: eczema com sobre-infecção bacteriana. Todavia, a evolução arrastada, a resistência à terapêutica e a recusa alimentar, levaram à procura de um diagnóstico alternativo.

A progressão da doença, sob tratamento antibiótico, levou ao estudo metabólico e da imunidade, tendo sido detectado um valor baixo de zinco sérico, sugestivo de acrodermatite enteropática.

A idade da criança, ausência de outras manifestações de doença crónica e a negatividade do estudo metabólico realizado, sugeriram a forma congénita clássica da doença. O estudo genético é essencial para a confirmação desta forma da doença e, neste caso, verificou-se existir uma dupla mutação associada ao gene SLC39A4.

Quando se obteve o valor de zinco sérico em D3, iniciou-se gluconato de zinco oral, com remissão das lesões em menos de uma semana. Associou-se outra dificuldade, a aceitação da terapêutica, pois os preparados comerciais em Portugal são cápsulas. A administração de zinco deve ser mantida para a vida, com controlo analítico cada 3-6 meses. Sem terapêutica de substituição a evolução é grave, com mortalidade elevada, por infecções recorrentes e desnutrição.

O acompanhamento após a alta tem permitido constatar a remissão dos sintomas.

### Referências

1. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:116-24.
2. Prasad AS. Zinc in human health: Effect of zinc on immune cells. *Mol Med* 2008; 14: 353-7.

3. Sehgal VN, Jain S. Acrodermatitis enteropathica. *Clin Dermatol* 2000; 18:745-8.
4. Wang K, Pugh EW, Griffen S, Doheny KF, Mostafa WZ, al-Aboosi MM, et al. Homozygosity mapping places the acrodermatitis enteropathica gene on chromosomal region 8q24.3. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1055-60.
5. Andrews GK. Regulation and function of Zip4, the acrodermatitis enteropathica gene. *Biochem Soc Trans* 2008; 36:1242-6.
6. Nakano A, Nakano H, Nomura K, Toyomaki Y, Hanada K. Novel SLC39A4 mutations in acrodermatitis enteropathica. *J Invest Dermatol* 2003; 120:963-6.
7. Coelho S, Fernandes B, Rodrigues F, Reis JP, Moreno A, Figueiredo M. Transient zinc deficiency in a breast fed, premature infant. *Eur J Dermatol* 2006;16:193-5.
8. Matta Ain AC, Valente ES, Mallozi MC, Sarni ROS, Furquim M, Solé D. Acrodermatitis enteropathica-like simulating severe atopic dermatitis: a case report. *Allergol Immunopathol* 2008; 36:176-9.
9. Gehrig KA, Dinulos JGH. Acrodermatitis due to nutritional deficiency. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22:107-112.
10. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr* 2000; 130: 1399S-406S.