

Lesões de pele do tipo acrodermatite enteropática em duas crianças com doença da urina de xarope do bordo*

*Acrodermatitis enteropathica-like eruption in two children with maple syrup urine disease**

Erasmus Barbante Casella¹
Maria Aparecida Vieira⁴

Maria Esther Jurfest Rivero²
Maria Joaquina Marques-Dias⁵

Maria Rosa Machado Mercado³
Flávio Adolfo Costa Vaz⁶

Resumo: Lesões cutâneas semelhantes à acrodermatite enteropática têm sido descritas em pacientes com algumas doenças metabólicas tratadas com dietas hipoprotéicas. Esses pacientes geralmente apresentam baixos níveis séricos de alguns aminoácidos, especialmente da isoleucina. Descrevemos dois pacientes que evoluíram com lesões semelhantes às da acrodermatite enteropática durante o tratamento da doença da urina do xarope de bordo, sem deficiência do zinco. A suplementação da isoleucina determinou rápida melhora das lesões dermatológicas.

Palavras-chave: Acrodermatite; Doença da urina de xarope de bordo; Isoleucina

Abstract: *Acrodermatitis enteropathica-like cutaneous lesions have been reported in patients with some metabolic disorders that are treated with a low-protein diet. These patients usually have low blood levels of some amino acids, especially isoleucine. We describe two patients who evolved with eruptions resembling acrodermatitis enteropathica while undergoing treatment for maple syrup urine disease, without zinc deficiency. Isoleucine supplementation led to a prompt improvement of the skin disorder.*

Keywords: *Acrodermatitis; Isoleucine; Maple syrup urine disease*

Recebido em 26.04.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 05.03.2007.

* Trabalho realizado no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) São Paulo, Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Médico Assistente da Unidade de Neuropediatria do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

² Professor livre-docente de Neonatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

³ Médica residente do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Nutricionista do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professor livre-docente de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professor titular do Departamento de Pediatria da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A leucinose ou doença do xarope de bordo é doença heterogênea causada pela deficiência das enzimas responsáveis pelo metabolismo dos aminoácidos leucina, isoleucina e valina, e que, quando não tratada, implica graves seqüelas neurológicas.¹ A terapêutica, que consiste em dietas restritivas, pode determinar a diminuição excessiva da isoleucina e provocar o aparecimento de lesões dermatológicas semelhantes às da acrodermatite enteropática.¹

A acrodermatite enteropática está associada ao distúrbio do metabolismo do zinco, caracterizado por dermatite, alopecia e alteração do crescimento,^{2,3} podendo haver episódios diarreicos. As alterações de pele caracterizam-se inicialmente por lesões eritematosas ao redor de olhos, nariz, boca e períneo, evoluindo para lesões vesiculobolhosas, erosões e hiperqueratose na face, na região glútea e extremidades.^{2,3} Lesões semelhantes podem ocorrer nas alterações do metabolismo da biotina⁴ e durante o tratamento de outros erros inatos do metabolismo que impliquem restrição protéica acentuada, como na acidemia metilmalônica,^{5,6} propiônica,⁵ na hiperglicemia não cetótica,⁷ além da leucinose. Descrevem-se dois pacientes com leucinose, que apresentaram essas lesões de pele, as quais regrediram após a reposição de isoleucina.

RELATO DO CASO

CASO 1: Paciente de quatro anos de idade, com diagnóstico de leucinose efetuado aos três anos de idade, quando foi encaminhado ao Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo da instituição. Na ocasião apresentava crises epiléticas, diminuição de contacto, sendo incapaz de se comunicar verbalmente e sem apresentar sustento cefálico completo. A cromatografia de aminoácidos confirmou o diagnóstico de leucinose (Tabela 1). Após iniciar

a terapêutica, o paciente apresentou melhora significativa do quadro epilético, do desenvolvimento motor e do contacto com os familiares. Após 16 meses do início do tratamento, desenvolveu quadro progressivo de lesões de pele, com hiperemia e descamação, primeiramente em região de face e perineal (Figura 1A), progredindo para o tórax e extremidades, apesar de várias tentativas terapêuticas. Durante a reavaliação no ambulatório, após três meses do início do quadro dermatológico, foi orientada coleta de zinco sérico, cujo resultado foi normal, além da cromatografia dos aminoácidos. Ao mesmo tempo, com base em diagnóstico presuntivo de deficiência da isoleucina, iniciou-se a suplementação desse aminoácido na dose de 60mg/kg/dia. Por motivos alheios, a dosagem sérica dos aminoácidos só foi efetuada após alguns dias do início da terapêutica, e o resultado está assinalado na tabela 1. Após sete dias do início da suplementação com isoleucina houve melhora significativa das lesões de pele, com normalização após um mês (Figura 1B).

CASO 2: Paciente com 15 dias de vida, tendo sido internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal (Ucine), com déficit de sucção desde os primeiros dias e depressão da consciência após o 11º dia de vida, quando foram constatada acidose metabólica e observada a presença de odor urinário sugestivo de leucinose, confirmado através da cromatografia de aminoácidos (Tabela 1).

Durante a evolução, observaram-se lesões de pele em região perianal (Figura 2 A) associadas à diminuição do nível sérico da isoleucina, tendo a dosagem do zinco sanguíneo sido normal. Foi efetuada a administração da isoleucina, na dose de 60mg/kg/dia, com melhora rápida e acentuada das lesões no espaço de três semanas e nor-

TABELA 1: Cromatografia de aminoácidos no plasma dos dois pacientes no momento do diagnóstico da doença de base e na presença das lesões dermatológicas

Aminoácidos Valores normais (µmol/L)	Leucina 49-216	Isoleucina 22-107	Valina 74 -321	Relação leucina/isoleucina normal: < 7
PACIENTE 1				
diagnóstico da doença de base	1764	473	983	
logo após início da terapêutica de reposição com isoleucina	941	120	431	7.84
PACIENTE 2				
diagnóstico da doença de base	5354	2763	777	
diagnóstico das lesões dermatológicas, antes da reposição de isoleucina	2641	10,4	252	253
após reposição isoleucina	146	252	245	5.8



FIGURA 1A: Fotos do paciente no momento do diagnóstico, mostrando lesões eritemato-maculares e vesiculobolhosas em região facial



FIGURA 1B: Fotos do paciente três semanas após a suplementação com isoleucina

malização posterior (figuras 2 B e 2 C).

DISCUSSÃO

O diagnóstico da acrodermatite enteropática propriamente dita associada à deficiência do zinco é relativamente fácil, devido às características das lesões dermatológicas, eventualmente associadas a outros sinais e sintomas, como distúrbios do crescimento, imunodeficiência e quadros diarreicos.

Nos últimos anos, com o desenvolvimento no Brasil de técnicas laboratoriais que permitiram avanço no diagnóstico de vários erros inatos do metabolismo, passou a haver muitos pacientes sendo tratados com dietas hipoprotéicas, restritas em alguns aminoácidos. Eventualmente, essas restrições têm determinado o aparecimento de lesões dermatológicas com caracterís-

ticas muito semelhantes às da acrodermatite enteropática, todavia sem qualquer relação com a diminuição sérica do zinco, mas associadas à depleção da isoleucina.

Esse aminoácido, assim como o zinco, é essencial para o desenvolvimento normal das células dérmicas. Vários autores^{5,8,9} salientam também a importância do conhecimento da elevação da relação leucina/isoleucina para valores acima de sete, mesmo com valores normais de isoleucina, no desenvolvimento desse tipo de lesões dermatológicas. A propósito, vale lembrar o surgimento de pelagra em indivíduos que têm como hábito o consumo de sorgo, fato relacionado ao alto conteúdo de leucina nesse cereal, tendo sido relatada a reversão dessas manifestações pela administração de isoleucina.¹⁰

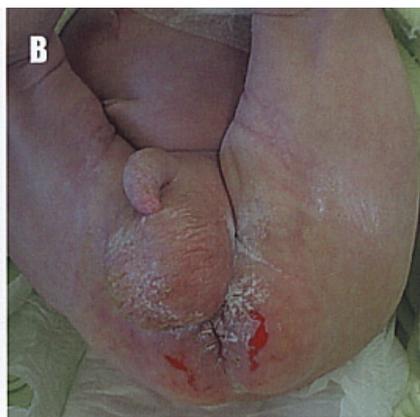


FIGURA 2: A - Fotos do paciente 2 no momento do diagnóstico, mostrando lesões eritemato-maculares e vesiculobolhosas em região escrotal e perianal. B - Fotos do mesmo paciente três semanas após a suplementação com isoleucina, C - Fotos 45 dias após o início da terapêutica

Essas lesões, semelhantes às da acrodermatite enteropática, têm sido identificadas no tratamento de outras doenças metabólicas, como as acidemias metilmalônica, propiônica e glutárica tipo I, nos distúrbios do metabolismo da biotina e na hiperglicinemia não cetótica.^{4,7}

Especificamente em relação à leucinose, que é o distúrbio metabólico dos pacientes relatados, esta possibilidade é ainda mais freqüente, já que o objetivo principal da terapêutica é a redução dos níveis plasmáticos dos aminoácidos leucina, isoleucina e valina, e nem sempre existe facilidade para a contínua monitorização dos aminoácidos séricos durante o acompanhamento ambulatorial.

Em relação ao primeiro paciente, a falha no momento da coleta do exame da cromatografia impediu a detecção de valores inferiores ao normal para a isoleucina; todavia, a resolução dos sintomas com a terapêutica utilizada e a observação de uma relação leucina/isoleucina de 7.84 comprovam o diagnóstico.

Esses pacientes demonstram a necessidade da monitorização rigorosa dos aminoácidos durante o tratamento de erros inatos do metabolismo com dietas restritivas e da inclusão da possibilidade da deficiência real ou proporcional da isoleucina como causa de lesões semelhantes à acrodermatite enteropática, fato ainda não publicado no Brasil. □

REFERÊNCIAS

1. Baulny HO, Saudubray JM. Branched-chain ic acidurias. In: Fernandes J, Saudubray JM, Berghe VD, editors. Inborn metabolic diseases. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p.197-212.
2. Bosch AM, Sillevius Smitt JH, Van Gennip AH, Abeling NG, Schutgens RB, Bakker HD, et al. Iatrogenic isolated isoleucine deficiency as the cause of an acrodermatitis enteropathica-like syndrome. *Br J Dermatol.* 1998;139:488-91.
3. Schneider JR, Fisher H, Feingold M. Picture of the month, acrodermatitis enteropathica. *Am J Dis Child.* 1991;145:211-2.
4. Northrup H, Sigman ES, Hebert AA. Exfoliative erythroderma resulting from inadequate intake of branched chain amino acids in infants with maple syrup disease. *Arch Dermatol.* 1993;129:384-5.
5. De Raeve L, De Meirleir L, Ramet J, Vandenplas Y, Gerlo E. Acrodermatitis enteropathica-like cutaneous lesions in organic aciduria. *J Pediatr.* 1994;124:416-20.
6. Koopman RJJ, Happle R. Cutaneous manifestations of methylmalonic acidemia. *Arch Dermatol Res.* 1990;282:272-3.
7. Samady JA, Schwartz RA, Shih LY, Piela Z, Lambert WC, Janniger CK. Acrodermatitis enteropathica-like eruption in an infant with nonketotic hypoglycinemia. *J Dermatol.* 2000;27:604-8.
8. Diliberti JH, DiGeorge AM, Auerbach VH. Abnormal leucine/isoleucine ratio and the etiology of acrodermatitis enteropathica-like rash in maple syrup urine disease (msud). *Pediatr Res.* 1973;7:382.
9. Giaccoia GP, Berry GT. Acrodermatitis enteropathica-like syndrome secondary to isoleucine deficiency during treatment of maple syrup urine disease. *Am J Dis Child.* 1993;147:954-6.
10. Krishnaswamy K, Gopalan C. Effect of isoleucine on skin and electroencephalogram in pellagra. *Lancet.* 1971;2:1167-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Erasmobarbante Casella

Rua: Oscar Freire 1827

CEP: 05409-011 São Paulo-SP

Tel/Fax: (11) 3088-2727 / (11) 3064-9830

E-mail: erasmobc@icr.bcnet.usp.br

Como citar este artigo: Casella EB, Rivero MEJ, Mercado MRM, Vieira MA, Marques-Dias MJ, Vaz FAC. Lesões de pele do tipo acrodermatite enteropática em duas crianças com doença da urina de xarope do bordo. *An Bras Dermatol.* 2007;82(2):159-62