

# ACRODERMATITE ENTEROPÁTICA: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO PEDIÁTRICO

Acrodermatitis enteropathica: clinical manifestations and pediatric diagnosis

Ieda Regina Lopes Del Ciampo<sup>a,b,\*</sup>, Regina Sawamura<sup>b</sup>, Luiz Antonio Del Ciampo<sup>b</sup>, Maria Inez Machado Fernandes<sup>b</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Relatar um caso de acrodermatite enteropática, doença rara com herança autossômica recessiva.

**Relato de caso:** Menino de 11 meses de idade apresentava lesões eritematosas simétricas na face, pés, mãos e joelhos, diarreia intermitente, febre e infecções recorrentes desde os seis meses de idade. Ele estava emagrecido e tinha cabelos escassos no couro cabeludo. Foi solicitada a avaliação da concentração sérica de zinco e identificado um nível reduzido de 27,0 mcg/dL (valores de referência: 50,0–120,0). Foi iniciada a suplementação oral com 2,0 mg/kg/dia de sulfato de zinco. Houve melhora rápida e progressiva dos sintomas. Os sintomas reapareceram quando houve uma tentativa de descontinuar a suplementação.

**Comentários:** Reconhecer e tratar adequadamente a acrodermatite enteropática é importante para evitar as complicações da doença.

**Palavras-chave:** Deficiência de zinco; Zinco; Criança.

## ABSTRACT

**Objective:** To report a case of acrodermatitis enteropathica, a rare disease with autosomal recessive inheritance.

**Case description:** An 11-month-old boy was presenting symmetrical erythematous and yellowish-brownish crusted lesions on his face, feet, hands and knees, intermittent diarrhea, fever, and recurrent infections since the age of six months. He was thin and had scarce hair on the scalp. The serum zinc level was measured and a reduced level of 27.0 mcg/dL (normal range: 50.0–120.0) was identified. Oral supplementation with 2.0 mg/kg/day of zinc sulfate was immediately initiated. A rapid and progressive improvement of symptoms was observed. The symptoms reappeared with an attempt to stop supplementation.

**Comments:** Recognizing and properly treating acrodermatitis enteropathica is important to prevent complications.

**Keywords:** Zinc deficiency; Zinc; Child.

\*Autor correspondente. E-mail: [irciampo@gmail.com](mailto:irciampo@gmail.com) (I.R.L.D. Ciampo).

<sup>a</sup>Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

<sup>b</sup>Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Recebido em 7 de fevereiro de 2017; aprovado em 17 de maio de 2017; disponível on-line em 8 de janeiro de 2018.

## INTRODUÇÃO

A acrodermatite enteropática é uma doença genética, de herança autossômica recessiva, rara e grave, que determina a deficiência de absorção intestinal do zinco, um elemento-traço essencial, requerido por mais de cem enzimas e com importante papel no metabolismo do ácido nucleico.<sup>1,2</sup> O gene *SLC39A4*, localizado no cromossomo 8q24.3, codifica a proteína transmembrana requerida para a captação do zinco (Zip4), que se encontra expressa no duodeno e no jejuno, e a sua mutação diminui a habilidade intestinal da absorção de zinco dietético.<sup>3,4</sup>

No Brasil, a frequência dessa doença é desconhecida, mas estima-se que 1,5 milhão de pessoas são afetadas. Não existe predileção por sexo ou raça e ocorre tipicamente em idades precoces, pouco tempo após cessar o aleitamento materno com posterior introdução do leite de vaca na dieta.<sup>5</sup>

As manifestações clínicas clássicas da acrodermatite enteropática caracterizam-se pela tríade dermatite eczematosa e erosiva, simétrica acral e periorifical, alopecia e diarreia. Paroníquia, oncodistrofia, estomatite angular, quelite, conjuntivite e fotofobia também podem ocorrer.<sup>6,7</sup> A doença progride com dificuldade para: ganho de peso, retardo no crescimento, distúrbios neuropsíquicos, atraso puberal, hipogonadismo masculino, anemia, anorexia, hipoguesia e dificuldade na cicatrização de feridas.<sup>5</sup> Além disso, qualquer que seja a causa, a deficiência de zinco altera a imunidade, contribuindo para a elevada predisposição à infecção fúngica e bacteriana, que pode desencadear quadros sistêmicos graves, e para a elevação da mortalidade nos países em desenvolvimento.<sup>8,9</sup>

O padrão-ouro para o diagnóstico da acrodermatite enteropática é a deficiência de zinco plasmático, que, entretanto, pode apresentar concentrações séricas nos padrões de referência da normalidade, mesmo quando já existe depleção tecidual. Dessa forma, a dosagem da fosfatase alcalina pode ser útil, pois, sendo uma enzima dependente do zinco, responde à sua reposição elevando os baixos níveis séricos observados inicialmente.<sup>10</sup>

O leite materno atua como um alimento protetor, já que contém ligantes do zinco, que contribuem para a sua absorção, mascarando a deficiência herdada das proteínas transportadoras desse micronutriente. Por outro lado, crianças amamentadas com leite materno pobre em zinco — condição rara — podem apresentar deficiência neonatal transitória desse micronutriente, com manifestações clínicas semelhantes às da acrodermatite enteropática. Nesse caso, o curioso é que a suplementação materna de zinco não melhora a qualidade do leite humano. Por isso, as crianças amamentadas por essas mães devem ser mantidas com suplementação de zinco até o desmame, que depois pode ser suspensão, já que elas apresentam absorção normal de zinco.<sup>2</sup>

Outras causas predispoem à deficiência de zinco e devem ser consideradas para o diagnóstico diferencial da acrodermatite

enteropática (Quadro 1). O diagnóstico correto é importante para não haver suplementação desnecessária de zinco, que pode induzir à deficiência de cobre e à desregulação imunológica.<sup>11-13</sup>

Devido à raridade da doença e à importância do seu diagnóstico precoce, o objetivo desta publicação foi descrever aspectos da acrodermatite enteropática por meio de um relato de caso de paciente pediátrico acometido com tal patologia.

## RELATO DE CASO

Criança do sexo masculino, nascida de parto natural, a termo, sem intercorrências. Filho único de casal não consanguíneo e sem história familiar de acrodermatite enteropática, foi encaminhado ao serviço aos 11 meses de idade e com história de lesões de pele desde os seis meses de vida, época em que também iniciou diarreia. Alguns dias antes dessas manifestações, havia sido diagnosticado com “infecção de garganta” e, por isso, medicado com penicilina benzatina. Após dez dias de uso do antibiótico, foi observada lesão avermelhada no canto lateral do olho, que progrediu para pés, mãos, joelhos, glúteos e região perioral, tendo sido realizada hipótese diagnóstica de farmacodermia. Entretanto, dos sete aos 11 meses de vida, as lesões cutâneas persistiram, e febre e diarreia intermitentes

**Quadro 1** Doenças a serem consideradas para o diagnóstico diferencial de dermatite enteropática.

Deficiência adquirida de zinco
Deficiência de biotina e múltiplas deficiências de carboxilase
Síndromes de má absorção secundárias à fibrose cística ou a doenças intestinais
Deficiência de ácidos graxos essenciais
Kwashiorkor
Síndrome da imunodeficiência adquirida
Deficiência de isoleucina em dietas restritivas para doença do xarope de bordo ou acidúria metilmalônica
Acidúria glutárica tipo 1
Leucinose
Hiperglicinemia não cetótica
Prematuridade
Suplementação inadequada na alimentação parenteral
Epidermólise bolhosa atípica
Dermatite atópica
Candidíase cutânea
Dermatite seborreica

Fonte: adaptado de Gehring KA. *Curr Opin in Pediatr.* 2010;22:107-12.

acompanharam o quadro clínico, exigindo duas internações. O paciente foi alimentado com leite materno, complementado com fórmula alimentar de seguimento à base de proteína do leite de vaca, do nascimento aos seis meses, quando ambos foram suspensos e introduziu-se leite de vaca em pó integral.

Ao exame físico, apresentava-se emagrecido, pesando 6920g (escore  $Z=1,95$ ), medindo 60,5 cm (escore  $Z=4,86$ ), com índice de massa corpórea (IMC)=18,9 (escore  $Z=1,48$ ), cabelos esparsos e esbranquiçados, lesão eritematosa em períneo e lesões exulceradas com leve descamação e crostas melicéricas na face, nos pés, nas mãos e nos joelhos, além de lesões esbranquiçadas na boca (Figura 1). As dosagens das concentrações séricas revelaram: zinco=27,0 mcg/dL (50,0–120,0); proteína total=6,0 g/dL (6,0–8,5); albumina=4,0 g/dL (3,8–5,4); fosfatase alcalina=127,0 U/L (65,0–300,0); ferro sérico=60,0 mcg/dL (40,0–160,0); imunoglobulinas IgG=447,0 mg/dL (350–1180), IgM=62,6 mg/dL (36–104) e IgA=38,9 mg/dL (36–165); glicemia=71,0 mg/dL (70–100); e anticorpo antiendométrio (IgA) negativo. A prova de absorção da xilose foi de 52,0 mg% (valor de referência >25,0); o esteatócrito fecal, de 11,0% (valor de referência ≤2%); e o teste do cloro no suor, de 11,8 mEq/L (valor de referência ≤40), ou seja, com exceção do zinco, todos estavam normais.

Com a hipótese diagnóstica de acrodermatite enteropática, foi iniciada reposição oral com 2,0 mg/kg/dia de sulfato de zinco. Observou-se melhora rápida e progressiva das lesões e do estado nutricional, e a criança não apresentou mais diarreia ou febre. Alguns meses após a melhora dos sintomas e a



**Figura 1** Paciente aos sete meses (1A) e aos dois anos de idade (1B).

recuperação do estado nutricional, os familiares interromperam por conta própria o uso do zinco prescrito, momento em que reapareceram a diarreia e as lesões dermatológicas. O tratamento foi imediatamente reiniciado.

Aos dois anos e oito meses de vida, a concentração sérica de zinco era igual a 58 mcg/dL. A criança permanecia sem lesões dermatológicas (Figura 1), com peso de 15650 g (escore  $Z=1,34$ ), estatura de 87,5 cm (escore  $Z=1,49$ ) e IMC=20,7 (escore  $Z=3,19$ ).

## DISCUSSÃO

O paciente apresentou durante cinco meses as manifestações clínicas de deficiência de zinco, como diarreia intermitente, atraso do crescimento, dermatite e alopecia, o que sugeria um quadro clínico característico de acrodermatite enteropática. Corroborando as manifestações clínicas, valores séricos de zinco abaixo da normalidade também foram observados, o que é comum no tipo clássico da doença. Entretanto, deve-se ressaltar que níveis séricos normais de zinco têm sido observados em 30% dos casos em geral, o que não descarta a doença.<sup>5</sup> Além disso, como o zinco é transportado pela albumina, níveis séricos abaixo da normalidade podem ser encontrados em algumas condições associadas à hipoalbuminemia, como a desnutrição proteico-energética.

Para considerar o diagnóstico de acrodermatite enteropática primária, é importante descartar deficiência adquirida de zinco de qualquer etiologia, tais como: suprimento insuficiente de zinco por alimentação parenteral; reserva inadequada de zinco devido a nascimento prematuro; má absorção devido a fibrose cística ou ressecção do intestino delgado; síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS); epidermólise bolhosa atípica; candidíase generalizada ou localizada; metabolismo anormal dos ácidos graxos essenciais; dermatite seborreica; kwashiorkor; deficiência iatrogênica de isoleucina por dietas restritivas para a doença da urina do xarope de bordo; e acidúria metilmalônica ou fenilcetonúria. Recentemente, foram descritos dois casos de alergia alimentar com grave deficiência de zinco.<sup>14</sup>

Como deficiências adquiridas de zinco devem fazer parte do diagnóstico diferencial, os exames específicos para essa finalidade foram realizados durante a avaliação inicial do paciente e encontravam-se nos valores de normalidade, afastando-se inicialmente a hipótese de má absorção intestinal, incluindo doença celíaca, AIDS e fibrose cística. Os outros diagnósticos foram afastados pela melhora substancial do paciente apenas com a suplementação de zinco, por exemplo, a hipótese de alergia alimentar, pois houve melhora sem a exclusão do leite de vaca. A própria família testou a eficácia da suplementação quando cessou espontaneamente a terapêutica com zinco, com

o reaparecimento dos sinais e sintomas e a posterior melhora clínica após sua reintrodução.

Tratando-se de uma doença autossômica recessiva, a detecção da mutação no gene *SLC39A4*, localizado na banda 8q24.3, poderia ter auxiliado no diagnóstico de acrodermatite enteropática, porém esse exame ainda apresenta custos elevados para ser introduzido rotineiramente na prática clínica.

O tratamento da acrodermatite enteropática consiste na suplementação de zinco via oral, sendo recomendada dose entre 1 e 3 mg/kg/dia de zinco elementar.<sup>5</sup> O sulfato de zinco tem sido descrito como o composto mais bem tolerado, embora possa ser administrado sob a forma de acetato e gluconato. No caso descrito, a resposta clínica adequada observada à suplementação oral de zinco

e a recrudescência dos sinais e sintomas à remoção da sua suplementação vão de acordo com estudos que revelam a necessidade desses dois fatores para a confirmação diagnóstica da doença.<sup>15</sup>

O caso descrito corrobora a importância da inclusão da acrodermatite enteropática congênita no diagnóstico diferencial em casos clínicos de crianças apresentando dermatite acral e periorifical, diarreia, infecções de repetição e alopecia.

### Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Perafan-Riveros C, Franca LF, Alves AC, Sanches JA Jr. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:426-31.
2. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition.* 1995;11(Suppl 1):93-9.
3. Lim YS, Lee MW, Choi JH, Sung KJ. The clinical study of zinc deficiency presented as a skin manifestation of acrodermatitis enteropathica. *Korean J Dermatol.* 2000;38:155-62.
4. Martin DP, Tangsinmankong N, Sleasman JW, Day-Good NK, Wongchantara DR. Acrodermatitis enteropathica-like eruption and food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:398-401.
5. 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.
6. Kambe T, Fukue K, Ishida R, Miyazaki S. Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2015;61:S44-6.
7. Jensen SL, McCuaig C, Zembowicz A, Hurt MA. Bullous lesions in acrodermatitis enteropathica delaying diagnosis of zinc deficiency: a report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2008;35(Suppl 1):1-13.
8. Jat KR, Marwaha RK, Panigrahi I, Kaur S. Fulminant Candida Infection in an Infant with acrodermatitis enteropathica. *Indian J Pediatr.* 2009;76:941-2.
9. Walker CL, Ezzati M, Black RE. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:591-7.
10. Weismann K, Høyer H. Serum alkaline phosphatase activity in acrodermatitis enteropathica: an index of the serum zinc level. *Acta Derm Venereol.* 1979;59:89-90.
11. Wouwe JP. Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica. *Eur J Pediatr.* 1989;149:2-8.
12. Kuramoto Y, Igarashi Y, Tagami H. Acquired zinc deficiency in breast-fed infants. *Semin Dermatol.* 1991;10:309-12.
13. Chohanadisai W, Lonnerdal B, Kelleher SL. Identification of a mutation in SLC30A2 (ZnT-2) in women with low milk zinc concentration that results in transient neonatal zinc deficiency. *J Biol Chem.* 2006;281:39699-707.
14. Roberts LJ, Shadwick CF, Bergstresser PR. Zinc deficiency in two full-term breast-fed infants. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:301-4.
15. Schmitt S, Kury S, Giraud M, Dreno B, Kharfi M, Bezieau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat.* 2009;30:926-33.