

J. Olalquiaga Loewe¹, A. Sánchez Galindo,
S. Caballero Martín, B. Arias Novas,
D. Blanco Bravo, M. Sánchez Luna,
J.M. Hernanz Hermosa¹

An Esp Pediatr 1997;47:417-420.

Introducción

La acrodermatitis enteropática (AE) es la patología más representativa del déficit de zinc (Zn). Es el resultado de un defecto en la absorción intestinal de este metal, en la forma hereditaria, o de un aporte inadecuado en las formas secundarias llamadas «AE like»⁽¹⁾.

La afectación cutánea, junto con las alteraciones gastrointestinales son los hallazgos clínicos más frecuentes. Las lesiones cutáneas comienzan siendo placas erosivas eritematosas, bien delimitadas, de localización preferentemente periorificial. Aparecen también vesículas y ampollas que afectan de forma simétrica las zonas de extensión de las extremidades. En una fase posterior, las lesiones se cronifican y adquieren un aspecto psoriasiforme. Se acompaña de alopecia o pelo escaso y frágil y onicodistrofia con paroniquia.

Las manifestaciones digestivas pueden ser muy llamativas con episodios diarreicos severos, esteatorrea o intolerancia a la lactosa en el lactante, mientras que en los niños mayores el trastorno de la absorción intestinal se manifiesta como un retraso del crecimiento.

La biopsia intestinal puede presentar aplanamiento de las vellosidades intestinales, ulceración de la mucosa e infiltración linfocitaria de la lámina propia. La microscopía electrónica es más característica con típicas inclusiones romboidales en las células de Paneth que contienen material «mielin like» incrustado en una matriz cristalina que desaparece con el tratamiento. Estas inclusiones también se describen en la enfermedad celíaca.

El déficit transitorio y sintomático de Zn de presentación en el período neonatal de recién nacidos pretérmino, ha sido descrito en casos de nutrición parenteral sin suplementos de Zn⁽²⁾. La prematuridad por sí sola predispone a un déficit de Zn al producirse la máxima retención de este oligoelemento en los últimos meses de gestación.

Presentamos un caso de AE en un recién nacido pretérmino en el que se demuestra un origen hereditario por la presencia

Acrodermatitis enteropática de inicio precoz en el período neonatal inmediato en un recién nacido pretérmino



Figura 1. Lesiones generalizadas al nacimiento, antes del tratamiento.

de lesiones al nacimiento y su reaparición tras retirar los suplementos de Zn a los 6 meses de vida.

Caso clínico

Recién nacido pretérmino de 35 semanas de edad gestacional con un peso de 1.990 g (P10-25), perímetro cefálico 33 cm (P75) y talla 49 cm (P75-90). Fue remitido a nuestro servicio a las 48 horas de vida por presentar desde el nacimiento lesiones cutáneas generalizadas (Figs. 1 y 2). El embarazo no fue controlado hasta el 2º trimestre y la madre presentó candidiasis vaginal no tratada y anemia. Existía consanguinidad entre los padres pero no antecedentes familiares de dermatopatía.

En la exploración clínica destacaban erosiones eritematosas generalizadas de bordes netos que afectaban amplias áreas de la piel, con predominio en zonas distales de extremidades y regiones periorificiales. No había ampollas y el signo de Nikolsky era negativo. Se evidenciaba alopecia, paroniquia, onicodistrofia e irritabilidad. Las lesiones evolucionaron hacia exudativas y eczematosas, cubriéndose en parte por costras.

En la analítica inicial destacaban leucopenia (3.700 leucocitos/ml con 629 neutrófilos totales/ml), hipernatremia (155 mml/L) secundaria a deshidratación, zinquemia de 44 µg/dl (rango normal 70-150 µg/dl) y fosfatasas alcalinas de 292 UI/L (valores normales en el adulto: 91-258 UI/L). Otros datos bioquímicos de interés fueron: cupremia 61 µg/dl (rango normal: 60-120 µg/dl) y sideremia 60 µg/dl (rango normal: 35-158 µg/dl).

Departamentos de Pediatría y ¹Dermatología. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid.

Correspondencia: Sylvia Caballero Martín.

Hospital General Universitario «Gregorio Marañón».

Servicio de Neonatología. C/ Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

Recibido: Diciembre 1996

Aceptado: Marzo 1997



Figura 2. Detalle de las lesiones cutáneas en la cara al nacimiento.

Los cultivos para virus, hongos y bacterias de las lesiones cutáneas fueron negativos. La serología a toxoplasma, herpes, sífilis, rubéola, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humano fueron negativos, así como los marcadores de hepatitis B. Se realizó inmunofluorescencia indirecta para detectar autoanticuerpos circulantes antisustancia intercelular de la epidermis con resultados negativos. Los aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina fueron normales, así como la determinación de biotinidasa sérica. Se realizaron también pruebas de malabsorción intestinal que fueron normales.

El examen histológico mostró una epidermis parcialmente necrosada con paraqueratosis sin evidenciarse planos de clivaje, ampollas ni signos de infección viral.

En la madre se practicó una determinación de virus herpes simple 2 en exudado cervical que fue negativo y una zinquemia que se encontraba en límites bajos de la normalidad (67 $\mu\text{g/dl}$).

Durante su ingreso se instauró de forma empírica tratamiento con antibióticos sistémicos (cloxacilina y gentamicina) y posteriormente antivirales (aciclovir). No se objetivó mejoría clínica. Asimismo, se administró biotina a dosis altas sin respuesta clínica.



Figura 3. Paciente con 6 meses de edad, antes de la retirada de los suplementos de zinc.

Durante su evolución el paciente presentó episodios de distensión abdominal y despeños diarreicos con estacionamiento de la curva ponderal. Aparecieron anemia e hipoproteïnemia.

Se inició tratamiento con suplementos orales de Zn, en forma de sulfato inicialmente y como acetato posteriormente, dada la mala tolerancia gastrointestinal del primero. Las dosis fueron progresivas desde 0,3 a 10 mg/kg/día. Tras un mes de tratamiento, las lesiones cutáneas mejoraron sin dejar cicatriz ni atrofia, inició una curva ponderal ascendente y la zinquemia se normalizó (99 $\mu\text{g/dl}$).

Dada la necesidad de establecer un diagnóstico diferencial entre AE hereditaria y AE like transitoria, se retiró el aporte de Zn a los 6 meses de su instauración (Fig. 3). Las lesiones cutáneas con algún episodio diarreico e irritabilidad aparecieron mes y medio después, así como hipozinquemia (60 $\mu\text{g/dl}$). La biopsia intestinal reveló una atrofia subtotal de la mucosa. Se reinstauró inmediatamente el tratamiento con suplementos orales de Zn cediendo el cuadro en pocas semanas y normalizándose la zinquemia.

Discusión

El déficit de Zn resulta de un balance negativo de este oligoelemento como consecuencia de: disminución de la ingesta, trastorno de la absorción intestinal o aumento de las pérdidas corporales (urinarias, fecales o cutáneas).

La forma hereditaria de la AE tiene una herencia autosómica recesiva y resulta de un defecto en la absorción intestinal del Zn a nivel del duodeno y primera porción del yeyuno. Se ha atribuido a una alteración del transporte facilitado por ligandinas con una baja capacidad de unión al Zn⁽³⁾.

La ingesta de Zn unido a otras ligandinas, como ocurre con la leche materna y la ligandina citrato, obvia el trastorno absorbitivo^(4,5) y aumenta su biodisponibilidad evitando así una deficiencia de Zn en el período neonatal. Sin embargo, existen casos publicados de prematuros en los que se produjo un déficit transitorio de Zn a pesar de ser alimentados con leche materna⁽⁶⁾. En la mayoría de estos casos se atribuyó a niveles bajos de Zn en la leche materna, aunque los valores fueron normales en un caso referido por Bilinski y cols.⁽⁷⁾.

El cuadro clínico fue descrito por Brandt en 1936⁽⁸⁾. La eficaz respuesta al tratamiento con Zn exógeno es evidenciada casualmente por Moynaham en 1973⁽⁹⁾.

Los datos de laboratorio son de gran apoyo diagnóstico, sobre todo por su similitud con gran número de patologías. La zincemia no siempre será definitiva aunque una concentración plasmática inferior a 60-70 µg/dl es muy significativa⁽¹⁰⁾. Sin embargo, hay casos de AE con zincemia normal e incluso elevada⁽¹¹⁾, y situaciones clínicas, como las diarreas crónicas, que pueden originar hipozincemia sin que exista una AE⁽¹²⁾. La fosfatasa alcalina sérica (metaloenzima dependiente del Zn), permite conocer tanto el grado de déficit de Zn como la respuesta al tratamiento. Los niveles bajos son frecuentes en la AE, aunque se describen también los niveles normales e incluso elevados⁽¹³⁾. Otros datos de laboratorio secundarios al déficit de Zn son la respuesta inmune celular alterada⁽¹⁴⁾ con una característica hipoplasia tímica, anemia, alteraciones de los ácidos grasos esenciales⁽¹¹⁾ y, probablemente, alteración de la expresión genética secundaria a otra importante función del Zn: modulación de la síntesis proteica por las llamadas «zinc fingers protein»⁽¹⁵⁾.

Los estudios histopatológicos de yeyuno y piel muestran cambios específicos aunque no patognomónicos de AE.

Ninguno de estos tests diagnósticos demuestra la existencia de una AE, siendo con frecuencia la respuesta al tratamiento sustitutivo con Zn diagnóstica.

El riesgo de hipozincemia que presentan los prematuros es debido a un balance corporal negativo de Zn que arrastra desde la vida intrauterina. Por un lado, hay un aporte intraútero insuficiente, ya que éste se lleva a cabo fundamentalmente en el tercer trimestre. Además, su intestino inmaduro es incapaz de reabsorber el Zn contenido en las secreciones pancreáticas e intestinales y en los enterocitos desprendidos. Todo ello, en el marco de unas altas demandas por un rápido crecimiento.

Arlette y cols.⁽¹⁷⁾ describen un grupo de prematuros que re-

cibieron nutrición parenteral total desde el nacimiento y que desarrollaron una AE por suplementos insuficientes de Zn para unas demandas tan elevadas. El cuadro cedió tras incrementar las dosis de Zn.

En nuestro caso, sorprende la aparición tan precoz de los síntomas que no puede atribuirse únicamente a la prematuridad puesto que se describe un período de 2 semanas necesario para desarrollar un balance negativo de Zn⁽¹⁶⁾. Probablemente contribuyó una malnutrición materna con hipozincemia (67 µg/dl) que redujo el aporte al feto y, por tanto, sus depósitos corporales intraútero.

El diagnóstico diferencial fue complejo, no sólo por el inicio tan precoz, sino también por la ausencia de antecedentes familiares. El estudio histológico de las lesiones permitió descartar otras enfermedades cutáneas hereditarias como la epidermolisis ampollosa o la eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa. Un pénfigo neonatal se descartó por la ausencia de antecedentes maternos de esta enfermedad, la biopsia negativa y unos anticuerpos antisustancia intercelular negativos por inmunofluorescencia indirecta. Los estudios bacteriológicos y el estudio anatomopatológico no demostraron una causa infecciosa como el síndrome estafilocócico de la piel escaldada, candidiasis diseminada o herpes neonatal.

Se excluyeron, asimismo, causas metabólicas como la acidemia metilmalónica, déficit de ácidos grasos esenciales o el déficit de biotina.

Finalmente, los niveles bajos de Zn sérico y de fosfatasas alcalinas, así como una histología compatible orientaron hacia una posible AE. La respuesta clínica y analítica al tratamiento con suplementos de Zn y la reaparición del cuadro tras su retirada confirmaron el diagnóstico de AE hereditaria. Fueron necesarias dosis mayores de Zn de las referidas en la literatura revisada⁽¹⁸⁾. La lenta respuesta al tratamiento con sulfato de Zn podría explicarse por: la diarrea inducida por el mismo, dificultando su absorción; unas reservas corporales muy bajas de Zn o una alta captación del mismo, en forma de metalotioneínas, fundamentalmente a nivel hepático. La recuperación se aceleró tras incrementar las dosis y modificar el tratamiento a acetato que provoca menos trastorno intestinal.

Consideramos interesante este caso por lo inusual de una presentación tan precoz. Concluimos destacando: la importancia de un buen diagnóstico diferencial, más complejo cuanto más precozmente se presentan los síntomas; la posibilidad de que coexistan dos posibles causas de AE (prematuridad y causa hereditaria) hace necesaria una prueba de supresión de Zn

Bibliografía

- 1 Brazin SA, Johnson WT, Abramson LJ. The acrodermatitis enteropathica like-syndrome. *Arch Dermatol* 1979; **115**:597-599.
- 2 Michie DD, Wirth FH. Plasma zinc levels in premature infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr* 1978; **92**:798-800.
- 3 Atherton DJ, Muller DPR, Aggett PJ, Harries JT. A defect in zinc uptake by jejunal biopsies in acrodermatitis enteropathica. *Clin Sci* 1979; **56**:505-507.

- 4 Hambidge KM, Walravens PA, Casey CE. Plasma zinc concentrations of breast-fed infants. *J Pediatr* 1979; **94**:607-608.
- 5 Lonnerdal B, Stanislawsky AG, Hurley L. Isolation of low molecular weight zinc binding ligands from human milk. *J Inorg Biochem* 1980; **12**:71-78.
- 6 Connors TJ, Czarnecki DB, Haskett MI. Acquired zinc deficiency in a breast-fed premature infant. *Arch Dermatol* 1983; **119**:319-321.
- 7 Bilinski DL, Ehrenkranz RA, Cooley-Jacobs J, McGuire J. Symptomatic zinc deficiency in a breast-fed premature infant. *Arch Dermatol* 1987; **123**:1221-1224.
- 8 Brandt T. Dermatoses in children with disturbances of general condition and absorption of feed elements. *Acta Derm Venerol* (Stockh) 1936; **17**:513-537.
- 9 Moynaham EJ. Le zinc et le poil dans l'acrodermatitis enteropathica. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1973; **80**:541-543.
- 10 Ernst JA, Neal PR. Mineral and trace elements. En: Polin RA, Fox WW, eds. Fetal and neonatal physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1992;239-247.
- 11 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; **30**:1426-1429.
- 12 Rodríguez A, Soto G, Torres S, Venegas G, Castillo Duran C. Zinc and copper in hair and plasma of children with chronic diarrhea. *Acta Pediatr Scand* 1985; **74**:770-774.
- 13 Rothbaum RJ, Maur PR. Serum alkaline phosphatase - a sensitive index of zinc undernutrition. *J Pediatr* 1981; **98**:1023.
- 14 Oleske JM, Westphal ML, Shore S, Gorden D, Bodgen JD, Nahmias A. Zinc therapy of depressed cellular immunity in acrodermatitis enteropathica. *Am J Dis Child* 1979; **133**:915-918.
- 15 Klug A, Rhodes D. Zinc fingers: A novel protein motif for nucleic acid recognition. *Trends Biochem Sci* 1987; **12**:464-469.
- 16 Daucey MJ, Shaw JCI, Urman J. The absorption and retention of magnesium, zinc and copper by low birth weight infants fed pasteurized human breast milk. *Pediatr Res* 1977; **11**:991-997.
- 17 Arlette JP, Johnston MM. Zinc deficiency dermatosis in premature infants receiving prolonged parenteral alimentation. *J Am Acad Dermatol* 1981; **5**:37-42.
- 18 Packman S. Disorders of metal metabolism. En: Rudolph AM, ed. Rudolph's Pediatrics, 19th ed. Norwalk: Appleton Lange, 1991;387-392.