

Deficiência de zinco em lactente: um raro caso de acrodermatite enteropática?

Zinc deficiency in infants: a rare case of enteropathic acrodermatitis?

Resumo

Introdução: a acrodermatite enteropática é um distúrbio hereditário raro do metabolismo do zinco, podendo se apresentar com desnutrição, diarreia, alopecia, dermatite e infecções de repetição. O diagnóstico definitivo é feito pelo teste genético. **Objetivo:** relatar um caso de deficiência de zinco em lactente com quadro clínico típico de acrodermatite enteropática, que, apesar de bastante sugestivo, não pôde ser confirmado por teste genético. **Descrição do caso:** paciente de 11 meses com dermatite, diarreia crônica e deficiência de zinco iniciadas após desmame de leite materno com melhora inicial após reposição de zinco e óbito por sepse. **Discussão:** neste relato de caso, temos uma paciente atendida em hospital terciário que não dispunha do teste específico, porém o quadro clínico, laboratorial e evolução são bastante sugestivos dessa rara doença. O tratamento se baseia na reposição de zinco e geralmente apresenta resultado satisfatório.

Palavras-chave: Zinco. Diarreia. Acrodermatite. Imunidade.

Bruna K. Pinheiro França Protásio

Médica-Pediatra. Residente de Gastroenterologia Pediátrica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Mauro Sérgio Toporovski

Doutor em Medicina (área de concentração: Pediatria) pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Médico Segundo-Assistente na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Professor-Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Lygia Souza Lima Lauand

Gastroenterologista Pediátrica. Mestranda. Médica-Assistente no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo.

Clarice Blaj Neufeld

Mestre em Medicina Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Médica-Assistente do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo.

Leandro Dimasi Buck

Médico-Pediatra. Residente de Gastroenterologia Pediátrica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Laura Garofalo

Médica-Pediatra. Residente de Medicina Intensiva Pediátrica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Luciana de Almeida

Médica-Pediatra. Residente de Neonatologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Camila M. P. Machado Martins Barbosa

Médica-Residente de Gastroenterologia Pediátrica da Irmandade de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo.

Abstract

Introduction: enteropathic acrodermatitis is a rare hereditary disorder of zinc metabolism, and may present with malnutrition, diarrhea, alopecia, dermatitis and recurrent infections. The certainty diagnosis is made by the genetic test. **Objective:** to report a case of zinc deficiency in infants with a typical clinical picture of enteropathic acrodermatitis, which, although suggestive, could not be confirmed by genetic testing. **Case description:** an 11 month old patient with dermatitis, chronic diarrhea and zinc deficiency started after weaning from breast milk with initial improvement after zinc replacement and death due to sepsis. **Discussion:** in this case report, we have a patient attended in a hospital where the specific test isn't available, however the clinical, laboratory and evolution are quite suggestive of this disease. The treatment is the zinc replacement and it's results is satisfactory.

Keywords: Zinc. Diarrhea. Acrodermatitis. Immunity.

Instituição:

Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Correspondência:

bpfranca@yahoo.com.br

Recebido em: 22.6.2017

Aprovado em: 14.8.2017

INTRODUÇÃO

O zinco, por ter papel fundamental na regularização do sistema imune, neurológico e endócrino, é um dos principais micronutrientes participantes do processo de crescimento e desenvolvimento da criança. Sua deficiência pode ser causada por baixa ingestão, e também por duas formas hereditárias, que são: acrodermatite enteropática (AE) e deficiência neonatal transitória de zinco (DNTZ).

Esta última deve-se à mutação no gen SLC3A2, que causa baixa concentração de zinco no leite materno, chegando a níveis 75% menores que o valor normal. Assim, ocorre apenas em lactentes que estão em aleitamento materno exclusivo e não recorre após o desmame. A DNTZ geralmente ocorre entre a 8ª e 24ª semana de vida e o tratamento baseia-se em reposição de zinco para o lactente.¹

AE é o termo usado para a dermatite

acral por deficiência de zinco associada à diarreia, *deficit* de crescimento e alopecia.² Ela pode ser primária, rara doença autossômica recessiva causada por mutação genética; ou secundária, também chamada AE-LIKE, gerada por doenças que prejudicam a absorção intestinal de zinco, como desnutrição, doença de Crohn e doença celíaca.^{2,3}

No quadro clínico da deficiência de zinco, qualquer que seja sua etiologia, há desnutrição, diarreia crônica, alopecia, dermatite e infecções de repetição.¹ O diagnóstico da AE é baseado na história e quadro clínico, associados à dosagem sérica de zinco, exame histopatológico e teste genético.⁴

DESCRIÇÃO DO CASO

A.M.S., 11 meses, sexo feminino, natural e procedente de São Paulo, admitida no Pronto-Socorro Infantil (PSI), com diarreia há 45 dias, vômitos intermitentes, recusa alimentar,

irritabilidade e perda ponderal de 2 kg, sem febre e sem muco ou sangue nas fezes.

Cerca de duas semanas após início da diarreia, apresentou *rash* cutâneo macular e não pruriginoso, difuso, com coalescência das máculas, formando placas inicialmente em membros e depois na face que evoluíram para crostas descamativas, com piora importante nos quatro dias que antecederam à sua admissão. Antecedentes pessoais: nasceu de parto normal, com idade gestacional de 37 semanas, sem intercorrências neonatais. Vacinação e alimentação adequadas. Desenvolvimento neuropsicomotor e ponderoestaturais adequados até então. De antecedente patológico, apresentava histórico de quadro diarreico semelhante há quatro meses, sem a presença de alteração dermatológica ou febre, com duração de 20 dias e necessidade de internação em unidade de terapia intensiva devido ao choque

hipovolêmico. Devido ao quadro prévio, havia realizado TSH, T4 livre, anti-transglutaminase, anti gliadina, antiendomíseo, IgA, IgG, alfa-1 antitripsina, amilase e lipase, sendo todos os resultados normais. Além disso, havia realizado teste de isenção de proteína de leite de vaca por mais de duas semanas, sem melhora do quadro. À admissão no PSI, a paciente apresentava-se em mau estado geral, irritada, descorada, com desidratação grave, abdome com discreta hepatomegalia e edema importante em mãos e pés. Na pele, apresentava lesões eritematodescamativas e crostosas em membros, região lombossacral e face (Figura 1 e 2).

Após estabilização clínica inicial com reposição volêmica e início de antibiótico, foram solicitados exames: Hb 5,1 g/dl; Ht 15,7 %; leucócitos 15.500/mm³; segmentados 42%; bastões 5%; linfócitos 52%; plaquetas 144.000/mm³; hipalbuminemia 1,5 g/dl; VHS 2 mm; C3 45 mg/dl (80 a 150 mg/dl); coprocultura e pesquisa para rotavírus negativos; pesquisa de leucócitos nas fezes negativa. Realizado teste para deficiência de lipase ácida lisossomal com resultado negativo. Pesquisa direta de fungos na pele negativa.

Aventada hipótese de deficiência de zinco e realizada sua dosagem sérica (0,3 µg/ml), confirmando suspeita diagnóstica. Iniciada reposição de zinco enteral em dose terapêutica (3 mg/kg/dia Zn elementar), e após sete dias a paciente evoluiu com melhora do padrão das fezes e das lesões de pele. A biópsia de pele evidenciou acentuada hiperqueratose, hipogranulose, acantose regular e espongióse discreta com ceratinócitos vacuolizados e claros, além de infiltrado linfomononuclear perivascular, caracterizando dermatite perivascular superficial com necrose epidérmica, sugestiva de acrodermatite enteropática.

Além da reposição de zinco, foram

Figura 1 – Lesões eritematodescamativas em face interna da coxa



Fonte: Arquivo pessoal (2017).

Figura 2 – Extensão da acrodermatite



Fonte: Arquivo pessoal (2017).

prescritos fórmula infantil extensamente hidrolisada sem lactose, albumina, furosemida e antimicrobianos (oxacilina, ceftriaxona e fluconazol). Após dois dias, evoluiu com resolução da diarreia e melhora das lesões de pele. No curso clínico da internação, a paciente apresentou sepse por *Pseudomonas aeruginosa* e no 11º dia

evoluiu com choque séptico e três paradas cardiorrespiratórias com óbito.

DISCUSSÃO

O zinco é um elemento essencial para o funcionamento celular, pois atua no metabolismo das proteínas e carboidratos, além de ser cofator de diversas enzimas, incluindo as envolvidas na síntese do DNA e RNA.⁵

AE é uma doença autossômica recessiva rara, grave, potencialmente fatal se não tratada precoce e adequadamente. Cursa com zinco em níveis abaixo do normal em decorrência da má-absorção intestinal desse micronutriente. Resulta de mutação no gene *SLC39A4*, que codifica a proteína transportadora do zinco (*ZIP4*) nos dois principais sítios de absorção: duodeno e jejuno; e no rim, onde ocorre a sua reabsorção.^{6,7}

A doença manifesta-se após o desmame do leite materno, que por ser rico em zinco e supre as necessidades do recém-nascido nessa fase. Após esse período, iniciam-se as características clínicas comuns à AE e à deficiência de zinco de outras etiologias. A tríade clássica, presente em 20% dos pacientes, é composta de diarreia, alopecia e placas eczematosas periorificiais.³

A AE cursa com lesões dermatológicas eritematosas, eczematosas ou escamosas, em região perioral, anogenital e acral, e, se não tratadas, evoluem para lesões confluentes e erosivas que se expandem para face, abdome e região inguinal.^{4,8} A diarreia é o principal sintoma extracutâneo e, quando volumosa, pode cursar com manifestações neurológicas, como irritabilidade e letargia.⁹

Outras características importantes da AE são o *failure to thrive*, conjuntivite, paroníquia, queilite, hepatoesplenomegalia e suscetibilidade à infecção principalmente por bactérias Gram-positivas.⁷

O diagnóstico laboratorial inclui

baixo nível sérico de zinco e de fosfatase alcalina, que normalizam após sua reposição (23 mg/kg/dia Zn elementar) em 12 semanas.^{8,9} A biópsia de pele revela hiperplasia epidérmica com acantose, aglomerados de queratinócitos necrosados, paraceratose e vacuolização intraepidérmica.³

O teste molecular é o diagnóstico definitivo com identificação da mutação no gene SLC39A4, porém é de difícil realização em serviço público.⁶ Dessa forma, a realização do teste terapêutico com zinco diante da suspeita de AE torna-se, na prática, uma ferramenta para confirmação diagnóstica.¹⁰ No caso em questão, a suspeita clínica de deficiência de zinco foi confirmada pela sua dosagem sérica por meio do método de espectrometria de absorção atômica com chama (EAA). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o valor normal de zinco no plasma é de 70 µg/dl; o da paciente era 0,3 µg/dl.

A EAA é uma técnica analítica de detecção qualitativa e quantitativa de determinados elementos, recorrendo à

absorção de radiação pelos átomos no seu estado gasoso. A sua elevada sensibilidade e especificidade, torna este método adequado para a análise de microelementos em pequenas quantidades no sangue. Apesar disso, pode gerar falso-positivo se houver hipoalbuminemia.¹¹ Alguns pesquisadores argumentam que as medições de zinco plasmático são relativamente insensíveis e que a deficiência leve de zinco ocorre com níveis plasmáticos normais. Níveis de zinco em neutrófilos ou linfócitos poderiam então ser mais sensíveis.¹² A dosagem de zinco pode ser feita ainda no fio de cabelo e na urina, com maior especificidade e sensibilidade que o método EAA, porém devido à sua indisponibilidade no serviço, optou-se pela dosagem sérica. Por não se dispor do teste genético, padrão-ouro para diagnóstico de AE, no caso relatado, foram utilizados para diagnóstico o quadro clínico, o laboratorial e o histológico, somados à boa resposta do teste terapêutico com suplementação de zinco. Além disso, diagnósticos diferenciais haviam

sido excluídos previamente: doença celíaca, doença inflamatória intestinal e imunodeficiência congênita.

Por fim, a grande questão desse caso é se foi decorrência de AE ou não, e apesar da alta probabilidade gerada pelo anatomopatológico, não é possível afirmar de forma incontestável devido à ausência do teste genético. Com este caso, conclui-se que mais importante que a certeza da etiologia da deficiência de zinco é a suspeita precoce desse diagnóstico, que determina um melhor prognóstico por evitar complicações.

Assim, diante de um quadro clínico sugestivo, após afastar causas mais frequentes, deve-se realizar a dosagem de zinco sérico, ferramenta diagnóstica disponível na maioria dos serviços. Além disso, é importante instituir imediatamente a antibioticoterapia para esses pacientes, visto que eles têm predisposição à infecção e várias vezes vão a óbito por infecção secundária, apesar da resolução do quadro intestinal e dermatológico, como ocorreu com a paciente em questão.

REFERÊNCIAS

- 1 Kambe T, Fukue K, Ishida R, Myiazaki S. Overview of inherited zinc deficiency in infant and children. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2015;61(suppl):44-6.
- 2 Mishra P, Sirka CS, Das RR, Nanda D. Secondary acrodermatitis enteropathica-like lesions in a child with newly diagnosed coeliac disease. *Paediatrics and International Child Health*. 2016 36(1):72-5.
- 3 Van Wouwe JP. Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica. *Eur J Pediatr*. 1989 149(1):2-8.
- 4 Nistor N, Ciontu L, Frasinariu OE, Lupu VV, Ignat A, Streanga V. Acrodermatitis enteropathica: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016 95(20):e3553.
- 5 Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin N, Michael DJ, Ruben B et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol*. 2007 56(1):116-24.
- 6 Schmitt S, Küry S, Giraud M, Dréno B, Kharfi M, Bézieau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat*. 2009 30(6):926-33.
- 7 Panzer R, Küry S, Schmitt S, FölsterHolst R. Identification of a novel mutation in the slc39a4 gene in a case of acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol*. 2016 96:424-25.
- 8 Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatology Research and Practice*. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/709152>
- 9 Chumpitazi CE, Tran JQ. Images in emergency. *Annals of Emergency Medicine*. 2013 62(4):30-4.
- 10 Willoughby JL, Bowen CN. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. *Gastroenterology and Nutrition*. 2014 26(5):579-84.
- 11 Amorim FA, Lobo IP, Santos VL, Ferreira SL. Espectrometria de absorção atômica: o caminho para determinações multielementares. *Quim. Nova*. 2008;31(7):1784-90.
- 12 Prasad AS, Cossack ZT. Zinc supplementation and growth in sickle cell disease. *Ann Intern Med*. 1984 100(3):367-71.