

# ***Acrodermatitis enteropathica* (zespół Danbolta-Clossa) – trudności diagnostyczne. Opis przypadku**

*Acrodermatitis enteropathica* (Danbolt-Closs syndrome) – diagnostic problems. Case report

Aleksandra Kaszuba, Katarzyna Poznańska-Kurowska, Marta Pastuszka, Sebastian Uczniak

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej II Katedry Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 1: 57–64

## **Streszczenie**

*Acrodermatitis enteropathica* (ADE) jest rzadką, dziedziczną recesywnie, letalną chorobą uwarunkowaną genetycznie lub nabytym zaburzeniem związanym z niedoborem cynku. Może być spowodowana nieprawidłowym wchłanianiem jelitowym cynku lub słabą podażą w pożywieniu. Charakterystyczne są zmiany skórne zlokalizowane w okolicach dystalnych i wokół otworów naturalnych. Zmianom skórnym mogą towarzyszyć łysienie, biegunka i częstsze infekcje. Rodzina genów *SLC39A* składa się z 14 członków, kontrolujących wychwyt cynku do cytoplazmy. Wśród tych genów *ZIP4* jest szczególnie ważny dla zachowania prawidłowej homeostazy cynku. Mutacje tego genu są odpowiedzialne za rozwój ADE. Opisano nie tylko wrodzone, ale również nabyte jej postaci. Nabyte postaci ADE mogą być wtórne w przebiegu niedostatecznej podaży cynku, zespołów złego wchłaniania, alkoholizmu, zespołów jelita czczego z okrężnicą poprzeczną, zespoleń trzustkowo-dwunastniczego, zakażenia wirusem HIV, procesów złośliwych, przewlekłej niewydolności nerek, ciąży czy w wyniku przyjmowania niektórych leków. Leczenie choroby podstawowej oraz suplementacja cynku powodują szybkie ustępowanie zmian. Pacjenci z ADE wymagają suplementacji cynku przez całe życie oraz powtarzanych oznaczeń stężeń cynku w surowicy. W pracy przedstawiono 2-letnią dziewczynkę, która z powodu złej diagnozy była kilkakrotnie hospitalizowana i leczona antybiotykami systemowymi i miejscowymi, lekami przeciwgrzybiczymi, przeciwwirusowymi i antyhistaminowymi. W wyniku leczenia uzyskiwano tylko krótkotrwałą poprawę objawów skórnych i na błonach śluzowych. Dziewczynka była również diagnozowana w kierunku niedoborów odporności. Dopiero prawidłowo ustalone rozpoznanie ADE oraz wprowadzenie leczenia doustnym preparatem cynku pozwoliło na uzyskanie długotrwałej i długo oczekiwanej poprawy stanu skóry i błon śluzowych. Przedstawiony przypadek ukazuje trudności diagnostyczne ADE, które muszą być brane pod uwagę przy diagnostyce różnicowej wśród wielu innych chorób dermatologicznych, szczególnie u małych dzieci. Tylko szybko postawiona prawidłowa diagnoza pozwala zapobiec rozwojowi takich powikłań, jak ciężkie zapalenie skóry, przewlekła biegunka, opóźnienie wzrostu i rozwoju, łysienie oraz zwiększona podatność na infekcje.

**Słowa kluczowe:** *acrodermatitis enteropathica*, uwarunkowany genetycznie lub nabyty niedobór cynku, suplementacja cynku, problemy diagnostyczne, diagnostyka różnicowa.

## **Abstract**

*Acrodermatitis enteropathica* (ADE) is a rare, recessive, lethal genetic or acquired disorder of hypozincemia. It can be caused by impaired intestinal absorption of zinc or by poor consumption of the mineral. It is characterized by skin lesions on acral and periorificial areas and may be associated with alopecia, diarrhoea and increased frequency of infections. The *SLC39A* family consists of 14 members which are thought to control zinc uptake into the cytoplasm. Among these, *ZIP4* is known to be particularly important for zinc homeostasis. Mutations in this gene cause *acrodermatitis enteropathica*. Not only hereditary, but also acquired forms of ADE have been described. Acquired ADE can be secondary to deficient intake of zinc, malabsorption syndromes, alcoholism, jejuno-transverse colon anastomosis, pancreaticoduodenectomy, HIV infection, malignancies, chronic renal failure, pregnancy or drugs. Treatment of the underlying disorder and zinc replacement therapy result in rapid resolution of the condition.

---

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź, tel. +48 42 651 10 72, +48 42 251 61 92, e-mail: andrzej.kaszuba@umed.lodz.pl

*Acrodermatitis enteropathica* patients require lifelong zinc supplementation, with repeated serum zinc determinations. We report a case of a two-year-old girl, who because of wrong diagnosis was several times hospitalized and treated with systemic and topical antibiotics, antifungals, antivirals and antihistamines. Only short-term improvement of skin and mucous lesions was achieved. She was also diagnosed in the direction of immunosuppression. Only the proper diagnosis of ADE and introduction of treatment with oral zinc supplementation allowed long-lasting and long-awaited improvement of skin and mucous lesions to be achieved. The presented case report reveals the diagnostic problems with ADE that must be taken into account when making differential diagnosis among a wide range of other dermatological disorders, especially in young children. Only rapid, proper diagnosis allows one to avoid such complications as severe dermatitis, chronic diarrhoea, retardation of growth and development, alopecia and increased proneness to infections.

**Key words:** *acrodermatitis enteropathica*, genetic or acquired zinc deficiency, zinc supplementation, diagnostic problems, differential diagnosis.

## Wstęp

Cynk jest pierwiastkiem śladowym niezbędnym do życia wszystkim żywym organizmom. Prawidłowe jego stężenie w osoczu wynosi 70–110 µg/dl. Cynk odgrywa znaczącą rolę zarówno jako składnik strukturalny białek, jak i kofaktor w procesach katalizy enzymów. Efekty niedoboru cynku w procesach metabolicznych u ludzi obejmują obniżenie odpowiedzi immunologicznej, upośledzenie chemotaksji, opóźnione procesy gojenia oraz zaburzenia neurologiczne. Odpowiednia podaż cynku warunkuje prawidłowe funkcje reprodukcyjne oraz neuropsychiatryczne, odgrywa również rolę w redukcji ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [1]. Uważa się, że ze względu na działanie antyoksydacyjne cynk pełni funkcję ochronną przeciw uszkodzeniom wywołanym działaniem promieniowania ultrafioletowego i zmniejsza ryzyko wystąpienia raka – teorie te jednak wymagają jeszcze potwierdzenia w badaniach. Niedobór cynku w żywieniu noworodków i rosnących zwierząt może mieć ponadto śmiertelne następstwa [2]. Cynk stanowi składnik ponad 200 zależnych od cynku metaloenzymów, które regulują syntezę i degradację lipidów, białek i kwasów nukleinowych. Podaż cynku zależy głównie od zawartości białka w żywieniu. Pierwiastek ten jest obecny w orzechach, produktach pełnoziarnistych, zielonolistnych warzywach i skorupiakach. Dzielne zapotrzebowanie na cynk mieści się w przedziale od 3 do 25 mg w zależności od wieku. Chociaż powszechnie niedobór cynku jest spowodowany czynnikami dietetycznymi, zidentyfikowano kilka dziedzicznych defektów niedoboru cynku.

*Acrodermatitis enteropathica* (ADE) jest rzadkim schorzeniem dziedzicznym autosomalnie recesywnie, przebiegającym z upośledzeniem jelitowego wchłaniania cynku, w wyniku czego dochodzi do rozwoju zmian skórnych umiejscowionych na dystalnych częściach kończyn oraz w okolicy naturalnych otworów ciała. Mogą również występować inne objawy, takie jak biegunka. *Acrodermatitis enteropathica* jest najpowszechniejszym i najlepiej poznany dziedzicznym zaburzeniem związanym z niedoborem cynku. Choroba ta wiąże się z mutacjami genu *hZIP4*, członka rodziny genów *SLC39* odpowiedzialnych za

kodowanie przezbłonowego wiązania czynników transportujących cynk [2]. Rodzina genów *SLC39A* składa się z 14 genów kontrolujących wychwyty cynku do cytoplazmy. Wśród tych genów *ZIP4* (*SLC39A4*) odgrywa szczególną rolę w homeostazie cynku [3]. Mutacje w obrębie innych genów wchodzących w skład rodziny *SLC39* lub mutacje zupełnie innych genów mogą być odpowiedzialne za przypadki ADE, w których nie stwierdzono defektu genu *hZIP4*.

Objawy kliniczne w przebiegu tego schorzenia pojawiają się zwykle 1–2 tyg. po odstawieniu od piersi lub w 4.–10. tyg. życia u dzieci karmionych butelką. Częściej chorują wcześniaki i noworodki z małą masą urodzeniową. Mleko ludzkie zawiera białka wiążące cynk, które ułatwiają jego transport. Poza tym ważną rolę odgrywa odpowiednia zawartość samego pierwiastka w mleku matki. Klasycznymi objawami charakterystycznymi dla ADE są zapalenie skóry, biegunka oraz wysypienie. Dziecko staje się apatyczne, rozdrażnione, objawom klinicznym towarzyszy również światłowstręt. Objawy biegunki mogą być różnie nasilone, mogą występować stale lub być przerywane. Poza tym biegunka może wystąpić przed pojawieniem się lub po pojawieniu się zmian skórnych. Zmiany skórne obejmują okolice dystalne (palce rąk i stóp, dłonie i podeszwy) oraz okolice otworów naturalnych (wokół ust, oczu, otworów nosowych i odbytu). Zmiany mogą lokalizować się również w obrębie fałdów szyjnych. Mają charakter rumieniowych, wyraźnie odgraniczonych od otoczenia plam, ognisk plackowatych, wtórnie pokrytych łuską, strupami i nadżerkami. W obrębie ognisk rzadziej występują również pęcherzyki i pęcherze.

W przypadkach o przewlekłym przebiegu mogą pojawić się ogniska lichenizacji oraz blaszki tuszczycopodobne. W ciężkich przypadkach mogą być obecne objawy przypominające oparzenie termiczne lub ogniska martwicy. Częste są również narzucone wtórnie infekcje *Candida* lub gronkowcowe.

Włosy są cienkie i rzadkie, w przebiegu choroby wzrost włosów zostaje w końcu zahamowany, prowadząc w ciągu kilku tygodni do całkowitego wyłysienia. Występują również zmiany paznokciowe obejmujące krostkową paronychię z następującą dystrofią paznokcia.

Inne objawy śluzówkowo-skórne obejmują: zapalenie brzegów powiek, spojówek, czerwieni wargowej, języka oraz zapalenie jamy ustnej. Upośledzenie prawidłowego rozwoju dziecka – obok objawów skórnych – jest podstawowym symptomem choroby. Jeżeli w odpowiednim czasie nie wprowadzi się właściwego leczenia, mogą wystąpić poważne zaburzenia rozwojowe, a nawet zgon.

Poza postaciami dziedzicznymi ADE opisano również postacie nabyte lub zespoły przypominające to schorzenie, związane z procesami złego wchłaniania, małą zawartością pierwiastka w diecie, występujące w przebiegu alkoholizmu, po zespoleniach jelitowych (np. po anastomozach jelita czczego z okrężnicą poprzeczną), po wycięciu trzustki i dwunastnicy [4–7]. Nabyty niedobór cynku może być wynikiem niedostatecznej jego podaży (np. małe stężenie tego metalu w mleku matki), dużej zawartości włókien w pożywieniu (związanej z dużym stężeniem substancji wiążących minerały), co upośledza absorpcję cynku. Niedobór tego metalu może być też związany z zespołami złego wchłaniania (np. *cystic fibrosis*), infekcją HIV, przewlekłą niewydolnością nerek, procesami złośliwymi, ciążą i niektórymi lekami (np. penicylamina). Nabyty niedobór cynku może być także wynikiem niedożywienia, głównie braku wysokoenergetycznego białka, a w niektórych krajach Środkowego Wschodu skutkiem lokalnej diety.

Poza tym objawy ADE, obok wielu innych w obrębie skóry, włosów i paznokci, spotyka się w takich schorzeniach jak *anorexia nervosa* czy *bulimia nervosa* [8]. W tych przypadkach leczenie choroby podstawowej lub suplementacja cynku oraz innych niedoborów (np. białka, enzymów trzustkowych) powodują szybką poprawę stanu skóry. Objawy kliniczne nabytego niedoboru cynku są podobne do występujących u pacjentów z odmianą genetyczną.

Częściej jednak w przypadkach przewlekłego niedoboru cynku charakterystycznej dla ADE triadzie objawów (*dermatitis, diarrhea, alopecia*) towarzyszą szorstka, sucha skóra, objawy przypominające łojotokowe zapalenie skóry obejmujące głównie twarz (okolice wokół ust) oraz okolice odbytowo-łciową, upośledzone gojenie się ran, zwiększona podatność na infekcje, anoreksja, upośledzenie smaku, ataksja, zaburzenia umysłowe, nieprawidłowości immunologiczne, a także w postaci endemicznej hipogonadyzm i opóźnione dojrzewanie łciowe. W opornych na leczenie przypadkach łojotokowego zapalenia skóry czy zapalenia skóry okolicy odbytowo-łciowej należy rozpatrywać niedobór cynku. Poza tym w przypadkach zmian skórnych przypominających ADE (*ADE-like*) związanych z niedożywieniem często stwierdza się również obok braku prawidłowego rozwoju i wzrostu odchylenia w dodatkowych badaniach laboratoryjnych, takie jak hipalbuminemia i anemia [4].

Poza chorobami skóry, które są ściśle cynkozależne, tak jak ADE, wiele chorób dermatologicznych (np. łupież, trądzik czy pieluszkowe zapalenie skóry niemowląt) jest

związanych z niedoborem cynku i skutecznie leczonych preparatami tego pierwiastka [9].

Rozpoznanie ADE opiera się na cechach klinicznych oraz badaniu histopatologicznym. W obrazie histopatologicznym stwierdza się blade zabarwienie naskórka, parakeratozę, akantotyczny naskórek z nadmiernym rogowaceniem, martwicę w górnych warstwach naskórka, szczelinowate pęknięcia w obrębie naskórka oraz limfocytowe nacieki okołonaczyniowe w warstwie brodawkowatej skóry właściwej. Potwierdzeniem prawidłowej diagnozy są małe stężenie cynku w osoczu (poniżej 50 µg/dl) i włosach oraz małe stężenie alkalicznej fosfatazy w surowicy, dla której cynk jest niezbędnym elementem śladowym. Szybką poprawę objawów skórnych oraz towarzyszących zaburzeń układujących uzyskuje się, podając doustnie siarczan lub glukonian cynku (1–2 mg/kg m.c./dobę w nabytych postaciach spowodowanych słabą podażą cynku w diecie i 3 mg/kg m.c./dobę w ADE). Zmiany skórne ustępują całkowicie po około tygodniu leczenia. Po 1–2 dniach od włączenia terapii widoczna jest od razu znaczna poprawa zmian skórnych. Pacjenci z ADE wymagają suplementacji cynku przez całe życie z powtarzaniem oznaczania jego stężenia w surowicy. Pacjenci z zaburzeniami wchłaniania również wymagają suplementacji tego pierwiastka. Standardowa dawka wynosi 30–150 mg/dobę. Chorzy powinni również spożywać produkty bogate w cynk.

### Opis przypadku

Dziewczynka, 2 lata i 1 mies. (C I, P I, 37 Hbd, urodzona drogami i siłami natury, Apgar 10, masa ciała urodzeniowa 2380 g), została przyjęta do Kliniki Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu diagnostyki i leczenia nawracających zmian skórnych zlokalizowanych w okolicy otworów naturalnych (wokół jamy ustnej, nosa, oczu, krocza), na szyi, kolanach, palcach rąk i stóp.

Pierwsze zmiany skórne okolicy krocza oraz na kolanach pojawiły się w styczniu 2008 r. (w 13. mies. życia). Po ok. 3–4 mies. wystąpił stan zapalny jamy ustnej, pojawiły się także zmiany zapalne na skórze twarzy (wokół ust i nosa). Początkowo dziecko było leczone ambulatoryjnie przez lekarza POZ i dermatologa. Stosowano miejscowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki, kortykosteroidy, preparaty odkażające, jednak nie stwierdzono poprawy stanu skóry i błon śluzowych. Z powodu utrzymujących się i nie reagujących na leczenie zmian okolicy krocza i jamy ustnej dziewczynka była kilkakrotnie hospitalizowana.

Pierwszy raz dziewczynkę hospitalizowano na Oddziale Dzieci Młodszych w Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej w Poznaniu od 12 do 16 lipca 2008 r. z rozpoznaniem bakteryjnego zapalenia skóry, jamy ustnej oraz pieluszkowego zapalenia skóry. Stwierdzono zmiany zapalne wątek paznokciowych, nadżerki w okolicy krocza, nasilone zmiany rumieniowo-żółtaczające

w okolicach wyprzeniowych oraz w okolicach kolan i pięt o charakterze naciekowym na rumieniowym podłożu oraz hiperkeratotyczne (ryc. 1–3.). Dziewczynka gorączkowała przy przyjęciu do szpitala. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznaczne odchylenia od norm (leukocytozę, podwyższony poziom płytek, niski hematokryt i MCV). Wymaz z odbytu w kierunku SS dał wynik ujemny, stwierdzono obecność flory kałowej. Zastosowano następujące leczenie: antybiotykoterapię systemową, nawad-



Ryc. 1. Hiperkeratotyczne i naciekowe ogniska na kolanach. Nadżerkowe zmiany na palcach stóp. Lipiec 2008 r.



Ryc. 2. Zmiany zapalne na rumieniowym podłożu z nadżerkami wokół wałów paznokciowych. Lipiec 2008 r.

nianie dożylnie, miejscowe leki przeciwgrzybicze, preparat złożony z fuksyny, fenolu, rezorcyny, kwasu borowego, acetonu, etanolu i wody oczyszczonej, preparatu zawierającego pęteczyki kwasu mlekowego oraz mieszanek laryngologiczną do pędzlowania jamy ustnej. W wyniku leczenia uzyskano stopniowo poprawę, czyli prawie całkowite ustąpienie zmian zapalnych w okolicy krocza, na twarzy oraz normalizację parametrów laboratoryjnych. Dziewczynkę wypisano do domu z zaleceniem starannej pielęgnacji skóry, zwłaszcza okolicy krocza, oraz miejscowego stosowania preparatów przeciwgrzybiczych.

Po krótkotrwałej poprawie z powodu nawrotu zmian skórnych i na błonach śluzowych dziewczynkę na początku sierpnia 2008 r. (3–7 sierpnia 2008 r.) ponownie przyjęto do szpitala, na ten sam oddział w celu dalszej obserwacji i leczenia. Zmiany skórne i na błonach śluzowych miały podobny charakter i lokalizację jak przy pierwszej hospitalizacji. Rozpoznano bakteryjne zapalenie skóry, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej – wirusowe z nadkażeniem grzybiczym. Poza tym chorą wypisano z rozpoznaniem podejrzenia łuszczycy oraz hipogammaglobulinemią A. Z powodu nawrotowości zmian przeprowadzono obserwację w kierunku zaburzeń odporności, pobrano krew do badania immunoforetycznego – stwierdzono niedobór śluzówkowej immunoglobuliny A. Wysłunięto hipotezę, że niski poziom IgA stwierdzony w immunoforezie może w pewnym stopniu odpowiadać za nawrotowość obserwowanych zmian śluzówkowych i skórnych. Ze zmian skórnych wyhodowano *Staphylococcus epidermidis*. W badaniach laboratoryjnych odnotowano podwyższone wykładniki zapalne przy ujemnym do dnia wypisu posiewie krwi. Wykonano badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej – nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości. Zastosowano gentamycynę domięśniowo, amikacynę dożylnie, acyklowir i flukonazol doustnie w postaci syropu oraz leki antyhistaminowe. Miejscowo zastosowano preparaty przeciwgrzybicze i odkażające. Uzyskano szybką poprawę kliniczną i laboratoryjną. Dziewczynkę wypisano do domu z zaleceniem kontynuowania leczenia przeciwwirusowego, przeciwgrzybiczego i anty-



Ryc. 3. Zmiany zapalne, nadżerki z wtórną infekcją bakteryjną oraz miodowożółte strupy wokół ust

histaminowego oraz odpowiedniej pielęgnacji. W przypadku nawrotu zmian zalecono poszerzoną diagnostykę w kierunku zaburzeń odporności.

Z powodu kolejnego nawrotu zmian dziecko ponownie hospitalizowano w Klinice Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. Jonschera w Poznaniu od 11 do 16 sierpnia 2008 r. Rozpoznano grzybicze zapalenie jamy ustnej, zapalenie bakteryjne skóry oraz ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy wywołany przez adenowirusy. Dziewczynka była ponownie diagnozowana w kierunku niedoboru IgA. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zmiany nadżerkowe oraz białawy nalot na błonach śluzowych jamy ustnej, hiperkeratyczne zmiany na kolanach, grudkowe wykwity na kończynach dolnych, zmiany o charakterze pieluszkowego zapalenia skóry z objawami spękania naskórka w okolicy krocza. Objawom skórny towarzyszyła gorączka. W badaniach laboratoryjnych odnotowano podwyższone wykładniki stanu zapalnego. Przeprowadzono szczegółową diagnostykę kału i płynów ustrojowych. Stwierdzono dodatni wynik badania kału na adenowirusy, posiew krwi był jałowy. Z wymazu jamy ustnej wyhodowano: *Streptococcus viridans*, pałeczki Gram ujemne, *Staphylococcus aureus*  $\beta$ -laktamazododatni, metycylinowrażliwy. U dziewczynki zastosowano leczenie przeciwbakteryjne (klindamycynę), przeciwgrzybicze ogólne i miejscowe (flukonazol, mikonazol) oraz przeciwwirusowe, uzyskując stopniową poprawę stanu klinicznego. Z powodu wystąpienia w 4. dobie hospitalizacji ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego o potwierdzonej etiologii zakaźnej (adenowirusy) dziecko przeniesiono w celu izolacji i dalszego leczenia do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, gdzie dziewczynka przebywała od 16 do 20 sierpnia 2008 r. Na oddziale tym kontynuowano leczenie wcześniej rozpoczęte, dołączając leczenie przeciwwirusowe i osłonowe na błonę śluzową żołądka i jelit oraz płyny wieloelektrolitowe. Uzyskano poprawę stanu ogólnego i skóry. Ustąpiły dolegliwości ze strony żołądka i jelit. Dziewczynkę wypisano do domu.

Dziecko zostało ponownie przyjęte 26 sierpnia 2008 r. do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Szpitala Klinicznego im. Jonschera w Poznaniu, gdzie przebywało do 11 września 2008 r. Dziewczynkę hospitalizowano z rozpoznaniem paciorkowcowego zapalenia płuc, wrzodząco-martwiczego zapalenia jamy ustnej, nawracającego bakteryjnego zapalenia jamy ustnej, nawrotowego bakteryjnego zapalenia skóry i tkanki podskórnej oraz nieokreślonego złożonego niedoboru odporności. Dziewczynkę przyjęto z cechami odwodnienia, wieloma owrzodzeniami w obrębie jamy ustnej, nalotami na tkankach podniebiennych i migdałkach. Na skórze kolan i palców rąk były obecne niewielkie ogniska rumieniowe, pokryte hiperkeratyczną łuską. Ponownie, podobnie jak wcześniej, po wdrożeniu leczenia przeciwzapalnego (ceftazydym) uzyskano szybką poprawę stanu dziecka i ustąpienie zmian w obrębie jamy ustnej. Po odstawieniu anty-

biotyku zaobserwowano jednak natychmiastowy (w ciągu jednej doby) nawrót zmian wrzodzących w jamie ustnej, pojawiły się również ropne zmiany w obrębie wątlów paznokciowych oraz na skórze kolan. Zmiany ustąpiły po ponownym wdrożeniu antybiotykoterapii (amoksylicyliny i kwas klawulanowy, ceftazydym). Dodatkowo, zastosowano doustnie niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwgorączkowe (ibuprofen, paracetamol, metamizol), antyhistaminowe (hydroksyzyna) i przeciwgrzybicze (flukonazol), natomiast miejscowo antybiotyki, leki przeciwgrzybicze i odkażające. Po konsultacji dermatologicznej wysunięto podejrzenie przewlekłej kandydozy skóry i błon śluzowych z zaburzeniem odporności komórkowej i humoralnej. Z uwagi na nawrotowy charakter zmian diagnostykę poszerzono o wykonanie badań immunologicznych (immunoelktroforeza, immunofenotyp, badanie w kierunku HIV), uzyskując wyniki prawidłowe. Jedynie w badaniu NBT (test redukcji błękitu nitrotetrazoliowego stosowany w diagnostyce zaburzeń układu immunologicznego) obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów stymulowanych. Na podstawie badań mikrobiologicznych i PCR wykluczono przewlekłe zakażenie grzybicze. W posiewie ze zmian skórnych wyhodowano *Staphylococcus koagulazoujemnego* oraz *Bacillus* sp. Posiewy krwi i z wymazu z jamy ustnej wypadły ujemnie. Nie stwierdzono obecności pasożytów w kale. Przeprowadzono także konsultację onkologiczną i laryngologiczną, które nie wykazały żadnych nieprawidłowości. Dziecko wypisano do domu z zaleceniem dalszego stosowania doustnie amoksylicyliny z kwasem klawulanowym i flukonazolu oraz miejscowych leków przeciwgrzybiczych (mikonazol), antybiotyków (mupirocyna) i preparatów odkażających (KMnO<sub>4</sub>). W związku z nawrotowym charakterem zmian, po konsultacji telefonicznej ustalono kontynuację diagnostyki w Centrum Zdrowia Dziecka (CZD).

W dniach 15–19 września 2008 r. dziewczynka była hospitalizowana w celu dalszej diagnostyki na Oddziale Immunologii Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. W trakcie hospitalizacji wykazano nieznacznie podwyższone wykładniki stanu zapalnego. Na podstawie przeprowadzonych badań nie stwierdzono zaburzeń odporności humoralnej ani komórkowej (prawidłowe stężenia immunoglobulin, podklas IgG, subpopulacje limfocytów, ekspresja molekuł adhezyjnych, wybuch tlenowy, test NBT). W wymazie z jamy ustnej wyhodowano florę fizjologiczną; w preparacie bezpośrednim barwionym nie zaobserwowano strzępek grzybni i elementów pączkujących. Nie wykryto DNA *Aspergillus* i *Candida* we krwi. Z powodu utrzymywania się zmian skórnych i na błonach śluzowych kontynuowano leczenie amoksylicyliną z kwasem klawulanowym i flukonazolem. Dziewczynkę wypisano do domu z rozpoznaniem nieokreślonego niedoboru odporności i nawracającego zapalenia jamy ustnej i skóry z zaleceniem kontynuacji leczenia jak wcześniej oraz kontroli w poradni immunologii.

Po wypisaniu ze szpitala kontynuowano leczenie w warunkach ambulatoryjnych. Utrzymujące się zmiany miały charakter ognisk rumieniowo-żółtawych, były pokryte nadżerkami, miejscami spęszczającym naskórkiem oraz strupami. Wielokrotnie ponownie stosowano antybiotykoterapię ogólną, systemowe leki przeciwgrzybicze, natomiast miejscowo maści recepturowe, steroidowe, z antybiotykami, leki przeciwgrzybicze, preparaty odkażające i nawilżające. Każdorazowo po antybiotykoterapii uzyskiwano szybką poprawę stanu dziecka i ustępowanie zmian zapalnych. Od września 2008 r. w związku z podejrzeniem nietolerancji glutenu włączono dietę bezglutenową.

W wywiadzie rodzice podają, że dziecko przeżyło zapalenie oskrzeli, krtani, kilkakrotnie infekcje, zapalenia błony śluzowej żołądka i jelit oraz obustronne zapalenie stawów biodrowych. U siostry matki zdiagnozowano celiakię, poza tym wywiad rodzinny bez znaczenia dla przyszłej choroby.

Z powodu utrzymujących się zmian na skórze i błonach śluzowych oraz braku poprawy w leczeniu ambulatoryjnym dziewczynkę przyjęto do Kliniki Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej w Łodzi 21 stycznia 2009 r. z podejrzeniem atopowego zapalenia skóry z wtórnym nadkażeniem bakteryjnym oraz ADE. Przy przyjęciu zmiany skórne były umiejscowione w obrębie skóry gładkiej wokół naturalnych otworów ciała: ust, nosa, oczu, odbytu, krocza, na skórze dystalnej części palców



**Ryc. 4.** Zmiany rumieniowo-żółtawo-żółte, pojedyncze nadżerki na pośladkach. Przed leczeniem – 22 stycznia 2009 r.

rąk i stóp oraz na wyprostnej powierzchni łokci i kolan. Zmiany miały charakter ognisk rumieniowo-wysiękowych, częściowo z nadżerkami i spęszaniem naskórka. Na pośladkach były obecne zmiany rumieniowo-żółtawo-żółte z niewielką komponentą wysiękową (ryc. 4.). Na dystalnych częściach palców, wokół wałów paznokciowych, głównie palców rąk, zmiany miały charakter pęcherzy zlokalizowanych na rumieniowym podłożu, obecne były spęszanie naskórka oraz wiele ognisk rumieniowo-żółtawo-żółtych (ryc. 5.). Na skórze łokci i kolan były widoczne ogniska rumieniowe pokryte zaschłymi, uwarstwionymi strupami. W okolicy krocza zmiany miały charakter wysiękowy i były szczególnie nasilone. Dziecko było niespokojne, rozdrażnione. W wykonanych badaniach laboratoryjnych (badania biochemiczne, ogólne moczu, morfologia, wymaz na owsiki, na obecność pasożytów) nie stwierdzono odchylenia od norm. Wykazano jednak zmniejszone poniżej normy stężenie cynku w osoczu – 52 µg/dl (norma: 70–110 µg/dl) oraz zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) – 10,70 mg/l (norma: 0,00–5,00 mg/l), którego normalizację uzyskano przy wypisie.

Z powodu podejrzenia ADE włączono leczenie ogólne preparatem cynku. Początkowo podano preparat Zincteral, którego tabletkę 0,124 g zawiera 0,045 g cynku. Lek podawano 3 razy dziennie w czasie posiłku, a następnie zmieniono na Zincas forte (1 tabletkę 0,15 g wodorooasparginianu cynku zawiera 0,025 g cynku) i zmniejszono podawanie do 3 razy dziennie po pół tabletki. Dodatkowo wdrożono leczenie objawowe (nystatynę doustnie) oraz miejscowo (2-procentowy roztwór wodnej pyoctaniny, krem z gentamycyną oraz krem z witaminami). Po 5–6 dniach leczenia zmiany zaczęły ustępować. Uzyskano szybką i stosunkowo wyraźną poprawę stanu skóry i błon śluzowych, ustąpiły zmiany wysiękowe, żółtawienie znacznie się zmniejszyło (ryc. 6.–9.). Po ok. 10 dniach nastąpiła duża poprawa, większość zmian ustąpiła z pozostawieniem ognisk rumieniowych. Dziewczynkę wypisano do domu. Zalecono dalsze stosowanie suplementacji cynku



**Ryc. 5.** Zmiany rumieniowo-żółtawo-żółte wokół wałów paznokciowych palców rąk. Spęszanie naskórka



**Ryc. 6.** Zmiany rumieniowo-złuszczające na paluszkach stóp. W trakcie leczenia – 2 lutego 2009 r.



**Ryc. 7.** Zmiany rumieniowe z powierzchniowym złuszczeniem na pośladkach. W trakcie leczenia – 2 lutego 2009 r.



**Ryc. 8.** Zmiany rumieniowe okolicy kroczka. W trakcie leczenia – 2 lutego 2009 r.



**Ryc. 9.** Hiperkeratotyczne ogniska na kolanach. W trakcie leczenia – 2 lutego 2009 r.

oraz leczenie miejscowe. Dziewczynka pozostaje pod opieką ambulatoryjną Kliniki Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej w Łodzi. Dotychczas nie stwierdzono nawrotu zmian skórnych i na błonach śluzowych.

### Omówienie

Trudności diagnostyczne przy rozpoznaniu ADE mogą wynikać z nietypowego obrazu klinicznego choroby, takiego jak obecność we wczesnym okresie objawów w postaci pęcherzy. Opisywano przypadki ze zmianami pęcherzykowo-pęcherzowymi i nadżerkowymi oraz z obrazem śródnaskórkowego pęcherza z naciekiem eozynofilowym i nekrotycznymi keratynocytami w badaniu histopatologicznym, diagnozowane w kierunku choroby pęcherzowej. Poza tym mogą występować hiperkeratotyczne blaszki na wyprostnych powierzchniach łokci i kolan sugerujące łuszczycę. Najczęściej zmiany na skórze i na błonach śluzowych nasuwają w pierwszej kolejności podejrzenie cho-

rób infekcyjnych: zakażeń grzybiczych bądź drożdżakowych, bakteryjnych i wirusowych. Błędy diagnostyczne mogą dodatkowo potwierdzać dodatnie wyniki badań bakteriologicznych czy mikologicznych, będące wynikiem wtórnych nadkażeń zmian skórnych i na błonach śluzowych. Brak podejrzeń w kierunku ADE znacznie opóźnia u tych pacjentów postawienie prawidłowej diagnozy i rozpoczęcie prawidłowego leczenia. Obecnie coraz częściej opisuje się pęcherzową odmianę ADE [10]. Opisywano również przypadki tego schorzenia z odbarwionymi zmianami o charakterze plam w typowej lokalizacji, przypominające bielactwo [11].

Diagnostyka różnicowa obejmuje w zależności od wieku pacjenta inne pierwotne lub wtórne niedobory żywieniowe, niedobór biotyny, *cystic fibrosis*, łojotokowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, rozsianą kandydozę, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, rumień nekrotyczny wędrujący, łuszczycę, świerzb, wyprysk pienneżkowaty, a nawet zespół Nethertona [12]. U dorosłych pacjen-

tów należy także zwrócić szczególną uwagę na wszystkie możliwe przyczyny wtórnego niedoboru cynku. Należy również brać pod uwagę zmiany skórne przypominające ADE (*ADE-like*), wywołane niedoborami w pożywieniu takich składników, jak wolne kwasy tłuszczowe, białka czy niektóre aminokwasy, np. izoleucyna i walina [13–15].

Liczne hospitalizacje i nieprawidłowo ustalone rozpoznania u przedstawionej pacjentki, takie jak nawracające bakteryjne zapalenie jamy ustnej i skóry, przewlekła kandydoza jamy ustnej, wrzodziejące martwicze zapalenie jamy ustnej, pieluszkowe zapalenie skóry czy złożony niedobór odporności, potwierdzają trudności diagnostyczne, z jakimi spotyka się lekarz pediatra czy dermatolog. Mimo wielu konsultacji specjalistycznych, długo nie udało się postawić prawidłowej diagnozy. Należy również podkreślić, że z powodu rzadkiego występowania choroby lekarzowi trudno jest wysunąć podejrzenie rozpoznania ADE. Powoduje to zwykle włączanie leczenia objawowego w postaci ogólnych i miejscowych antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, odkażających i antyhistaminowych. Ustępowanie objawów klinicznych po włączeniu takiej terapii potwierdza tylko nieprawidłowe rozpoznanie, a nawrotowy charakter zmian zmusza lekarza do powtarzania tego leczenia. Naraża to z kolei pacjenta na długą, niepotrzebną terapię lekami systemowymi i związane z nią występowanie wielu objawów niepożądanych. Należy również pamiętać, że opóźnienie włączenia prawidłowego leczenia może powodować poważne następstwa, takie jak nieprawidłowy rozwój fizyczny oraz opóźnienie rozwoju umysłowego [16]. Brak prawidłowej suplementacji cynku może mieć nawet śmiertelne następstwa [17].

*Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi w ramach działalności statutowej Nr 503-5064-1.*

*Praca została wykonana w Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej II Katedry Dermatologii Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi.*

#### Piśmiennictwo

- Schwartz JR, Marsh RG, Draelos ZD. Zinc and skin health: overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg* 2005; 31: 837-47.
- Ackland ML, Michalczyk A. Zinc deficiency and its inherited disorders – a review. *Genes Nutr* 2006; 1: 41-9.
- Andrews GK. Regulation and function of Zip4 the acrodermatitis enteropathica gene. *Biochem Soc Trans* 2008; 36: 1242-6.
- Pekcan S, Kose M, Dogru D, et al. A 4-month-old boy with acrodermatitis enteropathica-like symptoms. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 119-21.
- Chaudhry AA, Warthan MM, Pariser RJ, Hood AF. Acquired acrodermatitis enteropathica secondary to alcoholism. *Cutis* 2008; 82: 60-2.
- Suchithra N, Sreejith P, Pappachan JM, et al. Acrodermatitis enteropathica-like eruption in a case of short bowel syndrome following jejuno-transverse colon anastomosis. *Dermatol Online J* 2007; 13: 20.
- Yu HH, Shan YS, Lin PW. Zinc deficiency with acrodermatitis enteropathica-like eruption after pancreaticoduodenectomy. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 864-8.
- Strumia R. Dermatologic signs in patients with eating disorders. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 165-73.
- Bibi NY, Cohen AD. Zinc in skin pathology and care. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 205-10.
- 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.
- Inamadar AC, Palit A. Acrodermatitis enteropathica with pigmented skin lesions simulating vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 668-9.
- Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatol Ther* 2006; 19: 73-82.
- Kim YJ, Kim MY, Kim HO, et al. Acrodermatitis enteropathica-like eruption associated with combined nutritional deficiency. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 908-11.
- Puzenat E, Durbise E, Fromentin C, et al. Iatrogenic acrodermatitis enteropathica-like syndrome in leucinoses. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 801-4.
- Templier I, Reymond JL, Nguyen MA, et al. Acrodermatitis enteropathica-like syndrome secondary to branched-chain amino acid deficiency during treatment of maple syrup urine disease. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 375-9.
- Lehnert T, Küry S, Bürk G, et al. Acrodermatitis enteropathica (AE) is caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A4. *Klin Pediatr* 2006; 218: 221-3.
- Meftah SP, Kuivaniemi H, Tromp G, et al. A new mutation in exon 3 of the SLC39A4 gene in a Tunisian family with severe acrodermatitis enteropathica. *Nutrition* 2006; 22: 1067-70.