



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ACRODERMATITIS ENTEROPÁTICA: DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JUNIOR BRYAN CASTILLO HURTADO

DIRECTOR: DR. CRISTÓBAL IGNACIO ESPINOZA DÍAZ

AZOGUES- ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ACRODERMATITIS ENTEROPÁTICA: DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JUNIOR BRYAN CASTILLO HURTADO

DIRECTOR: DR. CRISTÓBAL IGNACIO ESPINOZA DÍAZ

AZOGUES - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD



Universidad
Católica
de Cuenca

DECLARATORIA DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD

CÓDIGO: F – DB – 34
VERSION: 01
FECHA: 2021-04-15
Página 1 de 1

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Junior Bryan Castillo Hurtado portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0850601154**. Declaro ser el autor de la obra: **Acrodermatitis enteropatica: Diagnóstico y tratamiento**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **04 de enero de 2024**

F: 

Junior Bryan Castillo Hurtado

C.I. 0850601154

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR/ TUTOR



CERTIFICACIÓN DEL TUTOR / DIRECTOR

Certifico que el presente trabajo denominado: Acrodermatitis enteropática: Diagnóstico y tratamiento, realizado por Junior Bryan Castillo Hurtado con documento de identidad: 0850601154 previo a la obtención del título de medico/a, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica; por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Azogues, 04 de enero de 2024



Dr. Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz.

TUTOR/DIRECTOR

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a las reinas de mi vida, Narcisa, Jenny y Karina que han sido el pilar y el impulso que me ayudo a culminar esta carrera, les agradezco infinitamente, queridas mujeres sin ustedes nada de esto hubiera sido posible. Sin duda ustedes han realizado un excelente trabajo al educarme y formarme como una persona de bien, con ideales y principios que me permitirán servir a esta sociedad.

A mi abuela Jenny Hurtado, quien ha sido la promotora de este sueño, agradezco todo el sacrificio que a diario haces por mí, tu cariño inmenso y tus ganas de siempre ver y hacer sentir a tus hijos como unos príncipes y princesas, te amo con todo mi corazón.

Mi segunda madre Karina Hurtado, quien siempre me da palabras de aliento y me guía hacer mejor cada día, quien me ama incondicionalmente y siempre me tiene en su corazón como su chiquito, el niño que ahora se convierte en Doctor.

La inspiración de mi vida, mi madre Jenny Hurtado, mujer luchadora que me ha enseñado hacer el bien por sobre todo, la mujer que a diario lucha por mí, la que nunca se cansa de darme un consejo y su amor a pesar de los errores. Madre no tengo palabras para expresarte todo el agradecimiento que mi ser tiene contigo.

Una dedicatoria especial a mi familia quienes siempre me motivan y sienten la misma emoción y felicidad por este logro, los amo a todos y esto es para la familia Hurtado.

Hoy cuando concluyo mis estudios, les dedico a todos ustedes una meta más conquistada.

Junior Castillo Hurtado.

AGRADECIMIENTO

Confía en el Señor de todo corazón, y no en tu propia inteligencia. Reconócelo en todos tus caminos, y él allanará tus sendas. Proverbios 3:5-6

Agradezco a Dios por permitir levantarme cada día con vida y ganas de disfrutar la vida, gracias por la sabiduría que me permitió culminar la carrera de mis sueños, por el impulso y deseo de continuar, por siempre mostrarme la luz y jamás dejar que me rindiera.

Gracias a mis reinas por siempre estar presentes en cada paso y decisión, por luchar inalcanzablemente y estar a mi lado en esos días y noches de desvelo, gracias por levantarme cuando a veces pensé que ya no podía, siempre han sido mis mejores guías y maestras de vida. Me llena el alma saber que tengo una vida junto a ustedes.

A mis tíos, no existen palabras para expresarles todo ese agradecimiento que les tengo, por todo el apoyo incondicional que me han brindado en todo momento, y a toda mi familia en general, gracias por siempre creer en mí.

También quiero dar las gracias a los amigos que conocí en el trascurso de mi formación estudiantil, Carlos, Luis, Deybin, Pablo, Verónica, Betsy, por hacer de esta travesía un recuerdo hermoso que estará tallado en mi corazón, se convirtieron en esa familia que te daba ánimos y te ayudaba a superarte cada día. A la mujer que estuvo en todo mi proceso de formación, la que me amo incondicionalmente y siempre lucho a mi lado, te agradezco infinitamente y siempre te llevo en mi corazón, gracias a ti podre ser el médico del que siempre sé que estarás orgullosa, deseo que tu sueños se cumplan y poder estar presente para festejar con la misma euforia que tú lo harás, solo me queda decirte gracias una vez más.

A mi amigo de infancia Kevin Gracia, a quien considero como un hermano y cuya amistad ha prevalecido a pesar de la distancia.

Finalmente agradezco a la Universidad Católica de Cuenca y sus docentes por haberme formado y preparado para la vida profesional, agradezco a mi tutor de tesis Dr. Cristóbal Espinoza quien con sus virtudes, paciencia y constancia me ayudo a culminar con este trabajo, sus consejos fueron siempre útiles.

Acrodermatitis enteropática: Diagnóstico y tratamiento

Junior Bryan Castillo Hurtado, Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz.

Universidad Católica de Cuenca, jbcastilloh54@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La acrodermatitis enteropática es un trastorno autosómico recesivo por deficiencia de zinc en el que existe una alteración en unas de las familias de transportadores de zinc (ZnT y ZIP) que se encargan de su regulación. La acrodermatitis enteropática presenta una triada que se caracteriza por dermatitis periorificial, diarrea y alopecia presente solo en el 20% de los pacientes, el diagnóstico se realiza mediante la medición de los niveles de zinc en plasma con valores normales entre 70 y 110 ug/dL. Valores <50 ug/dL sugieren la sospecha de acrodermatitis enteropática, el tratamiento se basa en la suplementación con zinc a dosis de 10-15 mg/kg/día.

OBJETIVO: Desarrollar una revisión bibliográfica clara y estructurada que permita brindar herramientas necesarias para la identificación oportuna, un correcto diagnóstico y un adecuado tratamiento.

METODOLOGÍA: Se realizó una revisión bibliográfica, utilizando las bases de datos de: PubMed, Scielo, Elsevier, Redalyc, Ebsco.

RESULTADOS: La edad promedio de aparición de los síntomas fue a los 6 meses. Para todos los casos el sexo masculino es el más afectado (53%). En el 100 % de los casos los pacientes presentaron lesiones cutáneas periorificiales y en zonas acras, Diarrea (44%) y alopecia (43%). Por otro lado, historia familiar de acrodermatitis enteropática y la consanguinidad se reportan mayormente en países del medio oriente (22, % y 40%). En el 100% de los casos la determinación de los niveles de Zinc (100%) y fosfatasa alcalina (32%) estaban por debajo de los valores de referencia. Los estudios genéticos son confirmatorios de la alteración del gen SLC39A4 (19%).

Palabras clave: Acrodermatitis enteropática, zinc, piel, deficiencia de zinc, absorción intestinal.

Acrodermatitis Enteropathica: Diagnosis and Treatment

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acrodermatitis enteropathica is an autosomal recessive disorder due to zinc deficiency due to an alteration in one of the zinc transporter families (ZnT and ZIP) responsible for its regulation. It presents a triad characterized by periorificial dermatitis, diarrhea, and alopecia in 20% of patients. The diagnosis is made by measuring plasma zinc levels with average values between 70 and 110 ug/dL. Values <50 ug/dL suggest suspicion of acrodermatitis enteropathica. Treatment is based on zinc supplementation at 10-15 mg/kg/day doses.

OBJECTIVE: To develop a clear and structured bibliographic review to provide the tools for the opportune disease's identification, correct diagnosis, and adequate treatment.

METHODOLOGY: A literature review was conducted employing PubMed, SciELO, Elsevier, Redalyc, and Ebsco databases.

RESULTS: The mean age of symptom onset was six months. For all cases, the male sex is the most affected (53%). In 100% of the cases, the patients presented periorificial and acral skin lesions; diarrhea was present at 44% and alopecia at 43%. On the other hand, family history of acrodermatitis enteropathica and consanguinity were reported principally in Middle Eastern countries (22% and 40%). In 100% of the cases, zinc levels were determined below the reference values, and in 32% of the cases alkaline phosphatase was determined. Genetic studies confirm the SLC39A4 gene alteration (19%).

Keywords: Acrodermatitis enteropathica, zinc, skin, zinc deficiency, intestinal absorption

ÍNDICE

DECLARATORIA DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD	I
CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR/ TUTOR	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
INTRODUCCION	1
JUSTIFICACIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
FUNDAMENTACION TEORICA	6
DEFINICIÓN	6
EPIDEMIOLOGÍA	6
ETIOLOGÍA	6
PATOGENESIS	7
CLASIFICACIÓN	10
DIAGNÓSTICO	13
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	16
PRONOSTICO	21
OBJETIVOS	22
OBJETIVO GENERAL	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
METODOLOGIA	23
DISEÑO DE INVESTIGACION	23
ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	23
DESARROLLO	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43
ANEXO	47

INTRODUCCION

La acrodermatitis enteropática es un trastorno autosómico recesivo causado por una alteración genética en el gen SLC39A4 que ocasiona la deficiencia de zinc. Los pacientes con acrodermatitis enteropática presentan diarrea, alopecia y lesiones cutáneas como placas eritematosas, ampollosas que afectan en zonas de la cara (boca, ojos, nariz), periné y extremidades. Afecta a 1 de cada 500.000 nacimientos. Se ha observado mayor prevalencia en África subsahariana y el sur de Asia debido a los altos índices de malnutrición. Se ha asociado a una mayor morbimortalidad en niños independientemente del sexo o la etnia. Aparece generalmente durante la infancia en aquellos niños que son destetados de la leche materna o antes en los bebés que son alimentados con fórmulas (1).

El zinc es un oligoelemento esencial, desempeña múltiples funciones en el metabolismo que se pueden clasificar en tres categorías principales: funciones catalíticas, estructurales y reguladoras. Se ha observado que en la regulación y homeostasis del zinc intervienen 2 proteínas principales los ZnT y los Zip cada uno codificados por genes respectivamente (SLC30A2 Y SLC39A4). A estas proteínas de reguladoras se suman la metalotioneínas que son un grupo de proteínas ricas en cisteínas capaz de unirse al zinc en situaciones de exceso o desprenderse en su déficit (1) (2).

Uno de los trastornos notables de acrodermatitis enteropática observado en niños es la atrofia tímica, la deficiencia de zinc induce atrofia del timo acompañada de una reducción de los timocitos, lo que disminuye el número de células T maduras únicas. Esto está mediado por el aumento de los glucocorticoides de las glándulas suprarrenales y la posterior mejora de la tasa de apoptosis en los timocitos. Por tanto el zinc es necesario para la generación normal de células T. El transportador de zinc ZIP8 en células T reduce la producción de Interferón gama- γ , mientras que la sobreexpresión de ZIP8 en células T la mejora. El interferón gama- γ es una proteína que desempeña un papel importante en la respuesta inmune al promover la activación de macrófagos, la regulación de la inflamación y la promoción de la presentación de antígenos. También desempeña un papel en la defensa contra las infecciones, la eliminación de células tumorales y la modulación de la respuesta inmune. Las infecciones secundarias suelen ser causadas por *Candida albicans* y bacterias grampositivas; mientras que las infecciones por gramnegativos son causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Los neutrófilos, los monocitos de sangre periférica, los macrófagos tisulares y los mastocitos requieren una cantidad mínima de zinc para funcionar correctamente. En lo que respecta a la cicatrización de heridas, el zinc es un nutriente necesario. Los pacientes con deficiencia de zinc tienen un proceso de curación de heridas lento e ineficaz, que mejora rápidamente cuando se añaden suplementos de zinc a su dieta(1) (2).

El zinc se encuentra a menudo en la capa granulosa de la epidermis y su concentración es seis veces mayor que en otros tejidos dérmicos. Las funciones catalíticas del zinc implican la activación de metaloenzimas, como las ARN nucleótido transferasas, la ARN polimerasa, la alcohol deshidrogenasa y la anhidrasa carbónica. El zinc también tiene un papel clave en la formación de proteínas estructurales. El papel regulador del zinc durante la queratinización incluye la regulación de la calmodulina, la unión de la hormona tiroidea, la proteína quinasa C y la síntesis de inositol fosfato. La calmodulina es responsable de la liberación de Ca^{2+} al citosol, donde la presencia de calcio es esencial para la activación de la transglutaminasa epidérmica, que es importante para el desarrollo de los queratinocitos. La proteína quinasa C, también dependiente del calcio, lleva a cabo la fosforilación de proteínas durante la queratinización. La regulación de la calmodulina y la proteína quinasa C la realiza la hormona tiroidea, y el fosfato de inositol aumenta el nivel de calcio(1) (2) .

Las manifestaciones cutáneas se presentan como lesiones secundarias, escamosas, costrosas, eritematosas, eccentematosas, vesículoampollosas, pústulas, que se distribuyen alrededor de ojos, nariz, boca. Afectan además a superficies de extensión como codos, rodillas, manos y regiones periungueales. Se han notificado casos en los que estas lesiones están acompañadas de estomatitis, glositis y vulvitis en pacientes(1).

Los pacientes con clínica compatible con acrodermatitis enteropática se les debe determinar los niveles de zinc plasmático. EL valor normal oscila entre 70 y 110 ug/dl. En consecuencia, este examen se considera gold estándar para el diagnóstico. Los niveles séricos menores a 50 ug/dl son sugestivos de acrodermatitis enteropática, aunque se ha descrito que podría corroborarse el diagnóstico con la determinación de la fosfatasa alcalina, una enzima dependiente del zinc (1).

El tratamiento se basa en la administración de suplementos de zinc de manera enteral o parenteral. Cabe destacar la mejor tolerancia del sulfato de zinc oral. La dosis es de 10-15 mg/kg (1).

Se considera el tratamiento a largo plazo para prevenir cualquier recurrencia, así mismo se requiere los controles de los niveles de zinc dos veces al año (1)

JUSTIFICACIÓN

La acrodermatitis enteropática es una rara enfermedad con una baja incidencia causada por una deficiencia de zinc que se manifiesta con lesiones cutáneas. Afecta a los bebés luego del destete de la leche materna o antes si se alimentan a base de fórmula. Si no se diagnostica oportunamente la evolución de esta enfermedad es intermitente. Puede llegar a complicarse con infecciones bacterianas o fúngicas. La diarrea puede acompañarse de otros síntomas como la anorexia y a su vez causar un retraso del crecimiento.

Al tratarse de una enfermedad poco común en muchos de los casos es infradiagnosticada y por ello su evolución hacia complicaciones que repercuten en el desarrollo normal de los pacientes. Por ejemplo, la concentración y distribución de zinc en el cerebro varía según la etapa de desarrollo en la que se encuentra el cerebro. Se ha reconocido que la deficiencia moderada de zinc es una de las causas del retraso del crecimiento y del hipogonadismo. La deficiencia de zinc afecta en gran medida el crecimiento y desarrollo de niños y adolescentes. Además, ha habido informes de, letargo mental, pérdida de apetito, trastornos emocionales, pérdida de peso, fatiga continua, depresión, daño permanente en la piel, enanismo e incluso muerte en pacientes no tratados a los que se les ha diagnosticado deficiencia de zinc. La prevención implica el tratamiento temprano y continuo con zinc elemental, además de evitar el consumo de alimentos ricos en ácido fítico como los cereales integrales.

Por lo antes expuesto se brindarán herramientas diagnósticas que permitan identificar de manera temprana la clínica en estos pacientes logrando así diferenciar la acrodermatitis de otras patologías con clínica similar, para así poder instaurar un tratamiento apropiado a las necesidades del paciente con el fin de prevenir y mejorar la calidad de vida y evitar las consecuencias de un diagnóstico y tratamiento inapropiado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La deficiencia de zinc es uno de los problemas más importantes en los países en vía de desarrollo. Datos oficiales de la Organización mundial de la salud en su informe de salud del año 2002 reportan que la deficiencia de zinc afecta a cerca de la tercera parte de la población mundial(3).

En América latina Bolivia reporta que alrededor del 30% de los niños menores de 3 años presentan retraso en el crecimiento, esto debió a un aporte insuficiente de zinc en su dieta. Convirtiéndose en un problema de salud pública sobre todo en mujeres que están cursando un embarazo y niños. En el caso de Ecuador la deficiencia de zinc corresponde al 25.3%, esto se atribuye a que la dieta se basa principalmente en carbohidratos de origen vegetal (3).

Por otro lado, la EA es una enfermedad rara causada por una deficiencia de zinc que puede ser adquirida o hereditaria por una mutación en el gen SLC39A4 que afecta a una proteína que transporta el zinc (3).

La EA se presenta al destete de la lactancia materna o alrededor de las 10 semanas una vez retirada la fórmula adaptada, esto debido a que ya se ha agotado las reservas de zinc. Los hallazgos más característicos son las dermatitis periorificial, la diarrea y la alopecia (3).

El diagnóstico se basa en la clínica y pruebas de laboratorio, mientras que el tratamiento para la EA es la suplementación con zinc. Por ende, el propósito de este trabajo es brindar herramientas que faciliten el diagnóstico y manejo de esta patología que tiene una baja incidencia para así lograr evitar consecuencias posteriores a un mal diagnóstico y manejo, por lo antes mencionado se propone (3):

¿Cuál será el diagnóstico y tratamiento de la Acrodermatitis enteropática?

FUNDAMENTACION TEORICA

DEFINICIÓN

La acrodermatitis enteropática es una rara enfermedad de carácter hereditario autosómico recesivo que causa una deficiente absorción de zinc, específicamente se trata de una mutación en el gen que transporta zinc (SLC39A4) que codifica la proteína transmembrana ZIP 4 lo que conlleva a una absorción inadecuada de zinc en el intestino delgado. El zinc es un oligoelemento esencial que está involucrada en diversos procesos enzimáticos y en el metabolismo del ácido nucleico. (1) (3) (4).

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad rara cuya incidencia estimada afecta a 1 de cada 500.000 nacimientos. Su prevalencia es mayor en la cuenca mediterránea esto posiblemente a su alta consanguinidad(1) (3) (4).

La AE no es específica de una población étnica, tampoco se ha observado predilección por el sexo. En comparación con países desarrollados, la AE puede ser difícilmente diagnosticada en países en vía de desarrollo, esto debido a la deficiencia de zinc en la dieta como un problema común(1) (3) (4).

Alrededor de 2 mil millones de personas pueden tener deficiencia de zinc en estas regiones, específicamente los países más afectados conforman el sur de Asia y África subsahariana donde se observa que alrededor de 50% de sus niños presentan problemas en el crecimiento por los altos índices de malnutrición asociados a la deficiencia de zinc en donde los más afectados son bebés y niños(1).

La AE aparece generalmente durante la infancia en aquellos niños que son destetados de la leche materna o antes en los bebés que son alimentados con fórmulas(3).

ETIOLOGÍA

Inicialmente se creía que existía una alteración en la biodisponibilidad de zinc, aunque la cantidad de zinc en la leche materna y en la fórmula infantil es aproximadamente igual, se ha observado que el zinc en la leche materna es más absorbible por los bebés con EA. Esto debido a que el ligando de unión al zinc que se encuentra en la leche materna facilita la absorción de zinc en el intestino y la presencia del ligando da como resultado una alta biodisponibilidad del zinc en la leche materna. La concentración de ácido picolínico, un ligando de unión al zinc, en la leche materna es mucho mayor que la de la leche bovina o

las fórmulas infantiles. La mayor concentración de ácido picolínico en la leche materna podría dar lugar a la formación de complejos de picolinato de zinc adicionales que serían más absorbibles por el intestino en comparación con el zinc iónico. Esta idea posteriormente se descarto ya que el acido picolinico solo aumenta el recambio de zinc sin aumentar su retencion(1).

Actualmente se ha observado una alteración en el gen SLC39A4 que codifica una proteína capaz de unirse al zinc (ZIP4), esta proteína es rica en histidina lo que permite absorber el zinc para trasportar iones desde el exterior de las células hacia el interior donde estará disponible para múltiples efectos. Esta mutación autosómica recesiva provoca una absorción deficiente del zinc a nivel intestinal (duodeno y yeyuno), los sitios principales donde se absorbe el zinc de la dieta, dando como resultado signos de deficiencia en la piel (placas eritematosas, vesiculo-ampollosas que afectan las zonas periorificales)(2) (5).

Por otro lado existe una alteración que afecta a las madres en el gen SLC30A2 y condiciona a una menor excreción o aporte de zinc por parte de la madre en la leche materna(2) (5).

PATOGENESIS

En la absorción de zinc el primer paso implica la llegada del zinc al intestino delgado esto después de que el individuo lo digiera por medios mecánicos, químicos en la boca y el estómago, posteriormente el zinc entra en contacto con la membrana apical de las vellosidades donde se encuentra el Zip 4 cuya función principal es trasportar el zinc del intestino delgado al enterocito en situaciones normales(2) (5).

En la AE existe una mutación en el gen SLC39A4, localizado en el cromosoma (8q243) responsable de la codificación de la proteína trasportadora de zinc (Zip4) expresado por los enterocito en el epitelio intestinal que facilita la absorción de zinc de la dieta al intestino delgado, dicha proteína es rica en histidina y es capaz de unirse a los iones de zinc y facilitar su absorción desde el exterior de la célula hacia el interior de la misma(2).

La piel está formada por epidermis, dermis y tejido subcutáneo. Esas capas contienen las siguientes células: epidermis; Queratinocitos (KC), células de Langerhans (LC) y melanocitos, dermis; células presentadoras de antígenos (células dendríticas (DC), macrófagos y monocitos), células T, mastocitos, fibroblastos, células endoteliales, tejido

subcutáneo; adipocitos. El zinc interviene en el funcionamiento de estas células de la siguiente manera(2):

Queratinocitos: El zinc suprime la activación de los queratinocitos inducida por Interferón- γ y la producción del factor de necrosis tumoral α a través de mecanismos subyacentes desconocidos. El Zn también disminuye la inducción del óxido nítrico sintasa inducible y la posterior producción de óxido nítrico. Estos datos sugieren que se requiere Zn para la proliferación de queratinocitos y la supresión de la inflamación en los queratinocitos (2).

Algunas proteínas ZIP se expresan en los queratinocitos. Entre ellas tenemos ZIP 2 Y ZIP 4, en el caso de ZIP 2 ayuda en la absorción de zinc, lo que es esencial para la diferenciación terminal de los queratinocitos. La ZIP4 también se expresa en los queratinocitos, particularmente en los indiferenciados. La ausencia en la expresión de ZIP4 reduce los niveles intracelulares de Zn hasta la mitad, interfiere con la diferenciación normal y promueve la proliferación de los queratinocitos, lo que conduce a la paraqueratosis. El Zn está profundamente involucrado en la biología del cabello. Por ello, la deficiencia de Zinc induce a una alopecia difusa y queratinización anormal del cabello, ZIP10 se expresa altamente en las células progenitoras epidérmicas ubicadas en la vaina radicular externa de los folículos pilosos. Por lo tanto, el agotamiento de ZIP10 en las células que expresan queratina da como resultado una epidermis delgada y una hipoplasia del folículo piloso debido a la regulación negativa de la actividad transcripcional de p63, un regulador crítico de la formación epidérmica(2).

Células de Langerhans

Las células de Langerhans son propensas a la apoptosis en condiciones de deficiencia de zinc y su implicación en la acrodermatitis enteropática está dada porque en condiciones de deficiencia se ve afectada la expresión del factor de crecimiento transformante B1, esencial para la homeostasis de estas células, lo que lleva a una desaparición de las células de Langerhans epidérmicas(2).

Mastocitos y células dendríticas

En los mastocitos, el zinc citosólico promueve la translocación de gránulos inducida por el receptor de alta afinidad para IgE y la posterior desgranulación. El ARNm de ZnT5 es

abundante en los mastocitos. El zinc y ZnT5 translocan cooperativamente la proteína quinasa C a la membrana plasmática y la posterior translocación nuclear del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas, promoviendo así la producción de citocinas inflamatorias como la IL-6 y TNF- α (2).

En las células dendríticas, el zinc participa en su maduración. Tras la estimulación con lipopolisacáridos, ZIP6 y ZIP10 se regulan negativamente, mientras que ZnT1, ZnT4 y ZnT6 se regulan positivamente. Esto disminuye el Zn libre intracelular. Porque el Zn promueve la endocitosis del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II e inhibe su tráfico desde el lisosoma/endosoma a la membrana plasmática. La disminución del Zn libre intracelular facilita la regulación positiva de la expresión del MHC de clase II en la superficie. En resumen, Zn y los transportadores de Zn regulan la expresión del MHC clase II en las CD(2).

Células T

La deficiencia de zinc induce atrofia del timo acompañada de una reducción de los timocitos, lo que disminuye el número de células T maduras positivas únicas. Esto está mediado por el aumento de los glucocorticoides de las glándulas suprarrenales. En consecuencia, el zinc es necesaria para la producción normal de células T(2).

Células endoteliales

En condiciones de deficiencia en zinc provoca la muerte de las células endoteliales, mientras que la exposición crónica acelera la senescencia de estas células, por tanto el zinc participa en la viabilidad celular y la angiogénesis(2).

Fibroblastos

En los fibroblastos los transportadores de zinc ZIP7 Y ZIP13 intervienen en la homeostasis del tejido conectivo, por ejemplo la alteración de ZIP 7 produce una dermis delgada con una deposición reducida de colágeno 1, además inhibe la proliferación de fibroblastos, osteoblastos y condrocitos(2) (5).

Así pues, Zip 4 tiene una regulación ante los niveles de zinc: en condiciones de deficiencia esta proteína se acumula en la membrana celular, mientras que en condiciones donde la célula está repleta se encuentra en compartimientos intracelulares.(6) (7).

CLASIFICACIÓN

Esta rara enfermedad se puede clasificar por 2 tipos, la forma hereditaria y la forma adquirida:

- La forma hereditaria tiene su base en un defecto genético que causa un error en el metabolismo del zinc dando lugar a una mala absorción a nivel del intestino delgado, específicamente en el duodeno y yeyuno. El gen afectado es SLC39A4 y juega un papel en la transcripción de una proteína transportadora de zinc (Zip4) capaz de transportarlo gracias a que posee una unión al ligando de Zinc y permite su absorción desde el exterior hacia el citoplasma celular(1) .

En este caso las primeras manifestaciones empiezan cuando se desteta la lactancia materna exclusiva y se trasciende al consumo de leche de vaca o en aquellos bebés alimentados con fórmula en cuyo caso las manifestaciones se dan al mes o dos meses por agotamiento de las reservas de zinc(1)

Aunque la leche de vaca y la materna contienen adecuados niveles de zinc, la leche humana tiene un ligando de unión al Zn capaz de transferirlo a través de las células de Paneth lo que favorece su absorción. Es por ello que al suspenderse su administración la AE se manifiesta(1).

Por otra parte, puede existir un trastorno genético en la transferencia del zinc plasmático a la leche materna debido a una alteración genética por parte de la madre. Específicamente se trataría de una alteración en el gen SLC30A2, por ende el aporte del zinc desde la leche hacia el recién nacido es mínimo, incluso si los niveles son normales en el plasma materno(1).

- La forma adquirida es la más común en los recién nacidos alimentados con lactancia materna exclusiva, esto debido a que el crecimiento posterior al nacimiento se da en un punto en el que la cantidad de zinc en la leche de la madre está en niveles bajos causando así un desequilibrio entre el aporte y la necesidad. Otras causas asociadas incluyen una dieta deficiente en zinc, ser vegetariano, desnutrición, síndrome de mala absorción intestinal, nutrición parenteral, prematuridad con bajos niveles de zinc, etc.(1)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones cutáneas presenta una triada que se caracteriza por dermatitis acral periorificial e intertriginosa, diarrea y alopecia, aunque estas manifestaciones se presentan solo en alrededor del 20% de los pacientes. Los primeros síntomas empiezan a aparecer dentro de los primeros días posteriores a la ablación de la lactancia materna o inmediatamente en aquellos bebés alimentados con fórmula (8) (9).

Los síntomas que aparecen posterior al cambio de leche de humana a leche de vaca, se explican por el hecho de que la leche humana tiene agentes protectores, es decir, agentes que tienen una acción aglutinante que aumentan la biodisponibilidad del zinc(8) (9).

Las manifestaciones cutáneas suelen ser los primeros signos de la AE y se presentan como lesiones, escamosas, costrosas, eritematosas, eccentematosa, vesículoampollosas, pústulas, que se distribuyen alrededor de ojos, nariz, boca. Afectan además a superficies de extensión como codos, rodillas, manos y regiones periungueales. Esta deficiencia de zinc por cualquier de sus causas repercute en la respuesta inmune, los defectos inmunológicos relacionados con los trastornos por deficiencia de zinc incluyen linfopenia, respuesta mitogénica deprimida de las células T, mayor número de células T supresoras circulantes y disminución de la actividad de las células natural killer. La reducción de la concentración de timulina activa en el plasma se conoce como uno de los primeros efectos de la deficiencia de zinc: la timulina induce la producción de células T. Además, se considera que la deficiencia de zinc perjudica las funciones del sistema inmunológico y reduce las respuestas humorales y celulares causadas por la reducción de linfocitos y células T. También se observa que las capacidades bactericidas y fagocíticas de los macrófagos disminuyen en el contexto de una deficiencia de zinc. Lo que favorece a infecciones secundarias por bacterias (*Staphylococcus aureus*) u hongos (*Candida albicans*)(8) (9) (10)

También se ha observado alteraciones en el crecimiento en especial en aquellos pacientes que se acercan a la pubertad, el hipogonadismo sobre todo en pacientes masculinos (9).

Mucosas	<p>Queilitis angular: Es la maceración y fisuración de las comisuras de la boca. En su clínica florida se describe como una dermatitis eritemato-descamativa en forma de cuña que se extiende por la piel circundante, acompañada de una fisura más o menos profunda.</p> <p>Glositis: Es una afección en la cual la lengua se hincha e inflama. A menudo hace que su superficie tenga una apariencia lisa.</p> <p>Estomatitis: Es una entidad clínica cuya manifestación principal es la aparición de aftas bucales (conocidas coloquialmente como llagas de la boca), lesiones únicas o múltiples -pequeñas (diámetro inferior a 5 mm), superficiales, en forma de cráter y que implican una solución de continuidad de la superficie epitelial y la pérdida parcial en la mucosa bucal. Aunque son muy dolorosas, tienen carácter benigno y aparecen preferentemente en las mucosas de revestimiento.</p>
Ojos	<p>Conjuntivitis: Es la inflamación unilateral o bilateral de la conjuntiva bulbar y tarsal causada por la acción de agentes infecciosos, alérgicos, tóxicos o mecánicos.</p> <p>Fotofobia: La fotofobia es un síntoma de intolerancia anómala a la luz, sin dolor, que requiere de una anamnesis y una exploración clínica para diagnosticar la etiología subyacente. Normalmente la fotofobia se encuentra asociada al contexto de enfermedad oftalmológica</p> <p>Blefaritis: Es una inflamación del borde libre de los párpados producida por un exceso de materia grasa y bacterias en el borde del párpado cercano a las pestañas. Cursa con escamas y enrojecimiento en la base de las pestañas.</p>
Región inguinal	<p>Vulvitis: Es una inflamación de la vulva, los pliegues de piel suave en la parte exterior de la vagina.</p> <p>Balanitis: Se define como la inflamación del glande, que se acompaña de dolor, hinchazón o prurito.</p>

Anexos	<p>Alopecia: Se llama alopecia a cualquier tipo de caída o pérdida de pelo, se puede dividir en cicatriciales y no cicatriciales. Dentro de las primeras, las más frecuentes son las que acompañan a dermatosis inflamatorias crónicas, en especial el lupus eritematoso discoide y el liquen plano pilar. Entre las segundas están sin duda las alopecias más frecuentes de todas: la alopecia telogénica, la calvicie común y la alopecia areata.</p> <p>Paroniquia: Es la infección del tejido adyacente a la uña, generalmente, de los dedos de la mano.</p> <p>Perionixis: Es la inflamación del tejido alrededor de la lámina ungueal; comienza por una zona eritematosa, edematosa que puede ser de aparición brusca.</p> <p>Onicodistrofia: Es la distorsión o deformidad de las uñas de las manos y los pies</p>
--------	---

Tabla 1 Manifestaciones clínicas extracutáneas, Elaborado por: Junior Castillo.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Según el CIE-10 la AE se clasifica dentro de los trastornos del metabolismo del zinc con el código E83.2. Los pacientes que presentan una clínica compatible con AE, se los examina y se determinan los niveles de zinc plasmático como gold estándar (11) (1).

En la actualidad la determinación de los niveles de zinc es la forma más eficaz para diagnosticar la AE, pero se debe tener precaución esto debido a que las infecciones y estímulos de estrés pueden alterar los niveles de zinc y confundir el cuadro o por el contrario plantear un diagnóstico erróneo(11) (1).

El mecanismo por el cual los niveles de zinc se alteran ante procesos inflamatorios no está del todo claro, además el zinc se almacena en distintas partes del cuerpo por lo que la medición de sus niveles en sangre no refleja las reservas totales (11) (1).

Con respecto a los valores normales de zinc en plasma, estos oscilan entre a 70 y 100 ug/dL, mientras que los valores en el suero sanguíneo se encuentran entre 80 y 120 ug/dL(11) (1).

Para maximizar las pruebas de laboratorio ante la determinación de zinc hay varios escenarios que se deben tomar en cuenta entre esos el uso de agujas, jeringas, tubos de vidrio, catéteres contaminados que pueden dar lugar a niveles erróneos de zinc.(11) (1)

Se recomienda que la muestra sea tomada en horas de la mañana y estos instrumentos estén correctamente lavados u desinfectados, además se debe de tener cuidado para no hemolizar la muestra dando como resultado valores elevados de zinc, tomando en cuenta lo anterior, niveles de zinc inferiores a 50 ug/dL son sugestivo de AE, pero se debe de corroborar con la clínica. (11) (1) .

Se ha observado que la actividad de las metaloenzimas dependientes de zinc está influenciada de manera crítica por la cantidad de zinc presente. Por ejemplo, la actividad de la fosfatasa alcalina, que es una enzima activa en los testículos, el intestino, los huesos, el esófago, el estómago y los riñones, se ve muy afectada por la reducción de la concentración de zinc en los tejidos; lo que a su vez afecta la funcionalidad y el rendimiento de los tejidos u órganos asociados. De esto radica la utilidad en la medición de los niveles de fosfatasa alcalina. (11) (1).

Para pacientes en cuyo caso la determinación de laboratorio sea dudosa, se pueden hacer pruebas de tolerancia al zinc de la siguiente manera:

- El paciente debe de estar en ayuna al menos 12 horas
- Inicialmente se extrae una muestra para determinar niveles plasmáticos
- Se administra por vía oral zinc elemental a una dosis de 50 mg.
- Se estima un tiempo de 2 horas y vuelven a medir los niveles plasmáticos de zinc
- Si en la nueva medición los niveles de zinc plasmáticos incrementan su valor tres veces en relación a los valores de referencia estamos ante una prueba positiva para insuficiencia de zinc(1).

DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO

Ante la duda diagnóstica el estudio histopatológico puede ser de mucha utilidad, la histología es dependiente de la edad y tiempo de la lesión, los reportes histopatológicos característicos de la acrodermatitis enteropática incluyen(12):

Lesiones cutáneas tempranas	La acrodermatitis enteropática no tienen una histopatología específica. Las lesiones cutáneas
-----------------------------	---

	<p>tempranas de la EA se caracterizan por la sustitución de la capa granular por células claras y paraqueratosis. Estas lesiones cutáneas pueden tener la apariencia de eczema o psoriasis. La epidermis es de aspecto verrugoso, con palidez de la tinción en las capas superiores, donde puede haber necrosis focal o extensa de queratinocitos. Cuando se presentan lesiones ampollares, esta lesión es intraepidérmica no acantolítica; puede haber cambios balonizantes y vacuolares, así como necrosis epidérmica.</p> <p>Las lesiones crónicas presentan hiperplasia epidérmica psoriasiforme con hiperqueratosis, paraqueratosis e infiltrados inflamatorios dérmicos .</p>
Lesiones cutáneas tardías	<p>A medida que avanza la afección, la palidez de la parte superior de la epidermis se vuelve más prominente y se observa que la paraqueratosis se vuelve más confluyente. Posteriormente, la palidez desaparece aunque persiste el aspecto psoriasiforme.</p>

Tabla 2Elaborado por: Junior Castillo

Otro estudio de interés es la microscopia electrónica que revela vacuolas citoplasmáticas en los queratinocitos en la dermis papilar, las uniones celulares estas disminuidos por el aumento del espacio intercelular eso producto al proceso inflamatorio. La biopsia a nivel de yeyuno no es un estudio que se solicite de manera habitual, en la microscopia no se observan cambios significativos que condicionen un apoyo diagnóstico(13)

DIAGNÓSTICO CLINICO

Los exámenes de laboratorio se interpretan siempre de la mano de las manifestaciones clínicas del paciente, a menudo estas manifestaciones clínicas cambian en dependencia de la edad, en bebés se reportan, alopecia, diarrea, anorexia, cambios de humor, en niños pequeños en cambio se manifiestan retraso mental, alopecia, pérdida de peso, infecciones secundarias y problemas en el crecimiento (11).

Es importante mencionar que en la determinación de niveles plasmáticos de zinc en cuyo caso sus valores no se encuentre bajos, se puede prescribir de 3 a 30 μmol de zinc por

kilogramo para 5 días, esto con el objetivo de tener un respaldo del diagnóstico clínico si existe una respuesta favorable al tratamiento (11).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

<p>Deficiencia de biotina: La deficiencia de biotinidasa es una enfermedad metabólica autosómica recesiva en la que se altera el gen que codifica para la enzima biotinidasa. Este gen está localizado en el cromosoma 3p25.^{1,2} Esta deficiencia enzimática afecta el reciclaje de la biotina a partir de biocitina.</p>	
Manifestaciones clínicas	Diagnostico
<ul style="list-style-type: none"> • Usualmente aparecen durante los primeros meses de vida (entre los 2 y los 6 meses de edad). • Se caracteriza principalmente por hipotonía, rash cutáneo, ataxia, conjuntivitis, infecciones de hongos, pérdida de la audición y dentro de los problemas respiratorios podemos citar hiperventilación, apnea y estridor laringeal. 	<ul style="list-style-type: none"> • El método más utilizado es el que emplea Biotinil-Ácido- p- aminobenzoico como sustrato, el cual se utiliza tanto para el tamizaje neonatal de la enfermedad como para el diagnóstico de niños con síntomas clínicos. Es un método colorimétrico que se basa en la determinación de los niveles de ácido p- aminobenzoico liberados, producto de la acción hidrolítica de la enzima.
<p>Fibrosis quística: Es una enfermedad autosómica recesiva que está causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator y afecta en la producción de aquellas células que producen moco, sudor y jugos digestivos.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Se manifiesta en su forma clásica y más habitual por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, elevación de cloro en sudor e infertilidad en varones por azoospermia obstructiva. • En el lactante, las alteraciones respiratorias pueden ser la primera manifestación, con tos, broncospasmo o bronconeumonías de repetición. Algunos niños 	<p>El diagnostico se debe de basa en uno o mas de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad crónica sinopulmonar con colonización o infección persistente de las vías aéreas. 2. Alteraciones gastrointestinales y nutricio- nales, incluyendo íleo meconial, insufi- ciencia pancreática, cirrosis biliar focal y fracaso del desarrollo. 3. Síndrome de pérdida de sal. 4. Azoospermia obstructiva.

<p>pueden tener atrapamiento de aire con aumento del diámetro anteroposterior del tórax .</p> <ul style="list-style-type: none"> • En este periodo suelen aparecer los primeros síntomas de insuficiencia pancreática con presencia de heces voluminosas, brillantes, adherentes y de olor fétido. Los niños dejan de ganar peso, aunque con frecuencia tienen un apetito conservado o incluso aumentado, crecen más lentamente y tienen una moderada distensión abdominal. 	<p>5. Una historia de fibrosis quística en hermanas o un test de despistaje positivo de recién nacido.</p>
<p>Epidermólisis ampollar: Se caracteriza por la aparición de ampollas cutáneas en respuesta a traumatismos; suele ser de herencia autosómica dominante, y puede aparecer de forma localizada que afecta sobre todo a las manos y los pies, o de forma generalizada y asociada a queratodermia palmoplantar. El defecto genético subyacente consiste en mutaciones de los genes de las queratinas K5 y K14.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • La enfermedad aparece en el momento del nacimiento o durante los primeros días de vida. • Se producen ampollas en las zonas de fricción que se transforman en erosiones y que curan, por lo general, sin dejar cicatrices. • La gravedad de la enfermedad es muy variable y depende de la intensidad del traumatismo y de las condiciones ambientales (calor, humedad, calzado oclusivo). • Es muy característica la formación de ampollas en las palmas, las plantas y los dedos, en relación con esfuerzos físicos, que pueden originar el despegamiento de la uña. 	<ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico es clínico, requiriendo la confirmación ultraestructural de la formación del plano de separación a través de las células basales, y la presencia de cúmulos de tonofilamentos.

<ul style="list-style-type: none"> • Son frecuentes las sobreinfecciones, que pueden dar lugar a la formación de cicatrices. Por lo general, el trastorno mejora al llegar a la pubertad. 	
<p>Impetigo: Es una infección superficial de la piel por estafilococos o estreptococos. Puede ser primaria o asentar sobre una lesión cutánea previa, en cuyo caso recibe el nombre de impetiginización.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Las lesiones iniciales son vesículas o ampollas de contenido claro, que evolucionan a pústulas y más tarde se rompen, liberan el pus y forman costras amarillentas (color miel: melicéricas) 	<p>Es principalmente clínico. La tinción de Gram de una extensión del exudado y el cultivo microbiológico sirven para confirmarlo.</p>
<p>Dermatitis seborreica: Es una dermatitis eritematoescamosa muy habitual y, en general, de fácil diagnóstico, que asienta preferentemente en la cara y el cuero cabelludo.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Es una erupción que aparece en los primeros meses de vida, en especial entre la tercera y la octava semana. • Las lesiones son eritematoescamosas, de bordes policíclicos precisos, y se localizan en el cuero cabelludo, la cara, sobre todo en la zona centrofacial, y los pliegues, en especial los del cuello, las axilas, el ombligo y el área del pañal. • En la mayoría de ocasiones, el cuadro se resuelve, sin complicaciones, en 3-4 semanas. 	<p>El diagnóstico es netamente clínico, pero nos pueden ayudar los siguientes datos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La edad de inicio es de 3 semanas • No presenta antecedente de eccema familiar • La localización es en el centro de la cara y pliegues. • No presenta prurito • Se resuelve entre 2 a 3 semanas con el uso de corticoides.
<p>Candidosis cutaneomucosas: Las candidosis cutaneomucosas constituyen un grupo de cuadros clínicos debidos a la infección de la piel y las mucosas por diferentes especies del género Candida.</p>	
<p>Dependiendo del área infectada, se distinguen varios cuadros:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La clínica es bastante característica en todas sus formas, el diagnóstico debe confirmarse a

<p>Candidosis congénita</p> <p>Es una candidosis adquirida intraútero presente en el momento del nacimiento y que se manifiesta por un eritema generalizado sembrado de numerosas pústulas. La evolución es benigna, con curación en pocos días.</p> <p>Candidosis neonatal</p> <p>Es la infección del neonato, adquirida durante el parto, que se manifiesta algunos días después del mismo en forma de estomatitis aguda pseudomembranosa y afectación de los grandes pliegues en forma de intertrigo candidótico.</p> <p>Intertrigo candidótico</p> <p>Constituye la forma más frecuente de las candidosis cutáneas. La infección se localiza en grandes pliegues, como los inguinales, interglúteos, axilares y submamario, y en pequeños pliegues, como los interdigitales de las manos y de los pies. En estas áreas, la humedad y el roce continuo de dos superficies favorecen el anidamiento de estas levaduras.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se inicia con prurito y vesiculopústulas que confluyen y se rompen, dando lugar a áreas eritematosas, brillantes, de aspecto barnizado, que se extienden de modo centrífugo y simétrico a ambos lados del pliegue. 	<p>través del examen directo (demostración de los blastos poros o pseudohifas) y cultivo del material de las lesiones en medio de Sabouraud.</p>
---	--

TRATAMIENTO

El tratamiento de la acrodermatitis enteropática se basa en la administración de zinc de manera enteral o parenteral, a dosis de 10 a 15 mg/kg/día en dosis fraccionadas y dosis de mantenimiento de 2-5 mg/kg/día; 1 o 2 días por semana es importante el tratamiento a largo plazo para prevenir cualquier recurrencia, además de los controles de los niveles de zinc dos veces al año (14)

El gluconato de zinc, acetato de zinc, sulfato de zinc son ejemplos de la suplementación con zinc, en el caso del sulfato de zinc es el que presenta mejor tolerancia de intestinal. En los casos graves de AE se debe de administrar de manera parenteral cloruro de zinc a dosis de 20 a 10 mg (14).

Se recomienda que mientras dure la terapia se realicen controles de parámetros bioquímicos como:

- Determinación periódica de los niveles de zinc
- Biometría hemática
- Índice de eritrocitos
- Sangre oculta en heces
- Niveles de cobre (15)

Uno de los efectos adversos que conlleva la terapia a base de zinc es la hemorragia gástrica es por ello la importancia de llevar un control de las pruebas antes mencionadas, para evitar que el paciente desarrolle anemia(10).

La medición de los niveles de cobre se debe de realizar ya que niveles altos de zinc plasmáticos pueden causar una inhibición de cobre ya que ambos elementos se compiten por una molécula transportadora común, dado lugar a una hipocupremia que debe ser tratada a tiempo(16).

El uso de tópicos o ungüentos a base de zinc son tratamiento coadyuvante siempre y cuando se implemente en conjunto con el suplemento de zinc elemental(16).

Los síntomas de AE durante el tratamiento suelen mejorar incluso antes de niveles normales de zinc, en el caso de la diarrea se detiene en 24 horas y las lesiones cutáneas suelen mejorar en el mismo lapso, las infecciones cutáneas graves se resuelven en 1

semana, mientras que el crecimiento del cabello se normaliza al cabo de 3 o 4 semanas (15) (17).

Zinc en nutrición parenteral	
Asociación Médica Americana	Recomienda de 2.6 a 4 mg
Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo	Recomienda de 3.3 a 6.6 mg

Tabla 3 Elaborado por: Junior Castillo

Dentro de los efectos adversos más comunes del consumo de zinc tenemos:

- Nauseas
- Vomito
- Hemorragias gastrointestinales
- Pérdida del apetito
- Neuropatía (16)

PRONOSTICO

Con un diagnóstico oportuno y la correcta suplementación a base de zinc, el pronóstico es favorable, con una tasa de recuperación del 100%, por otra parte, la AE no tratada de manera adecuada en los primeros años de vida puede llegar a ser mortal al complicarse con infecciones secundarias ya que el zinc tiene implicaciones en el sistema inmunitario(16).

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar una revisión bibliográfica clara y estructurada que permita brindar herramientas necesarias para la identificación oportuna, un correcto diagnóstico y un adecuado tratamiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el mecanismo fisiopatológico que subyace esta condición.
- Caracterizar las manifestaciones clínicas de la Acrodermatitis enteropática.
- Detallar el tratamiento disponible.

METODOLOGIA

DISEÑO DE INVESTIGACION

Se realizó una revisión bibliográfica, descriptiva, retrospectiva. Se buscó artículos científicos (observacionales, transversales, cohorte et), la búsqueda se realizó en la base de datos de diferentes metabuscadores, (Pumbed, Scopus, Scielo.)

Se analizó la información, la elección de la evidencia científica no fue mayor a los últimos 5 años, en el periodo comprendido entre enero del 2018 y noviembre del 2023 en español o inglés, con el fin de redactar un trabajo fundamentado en el análisis de la información de carácter científico y académico.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se procedió a realizar una búsqueda de artículos científicos en PubMed, Elseiver, Scielo, Ebsco, con el fin de obtener información científica acorde al tema de búsqueda. Se utilizaron palabras claves como: Acrodermatitis enteropática, zinc, piel, deficiencia de zinc, absorción intestinal.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Artículos científicos de los últimos 5 años
- Todo tipo de artículos científicos (Originales, observacionales, transversales, cohorte, serie de casos), que aporte fundamentos teóricos al presente trabajo.

Criterios de exclusión

- Artículos mayores a los 5 años
- Artículos que no sean consistentes con el tema.

ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACION

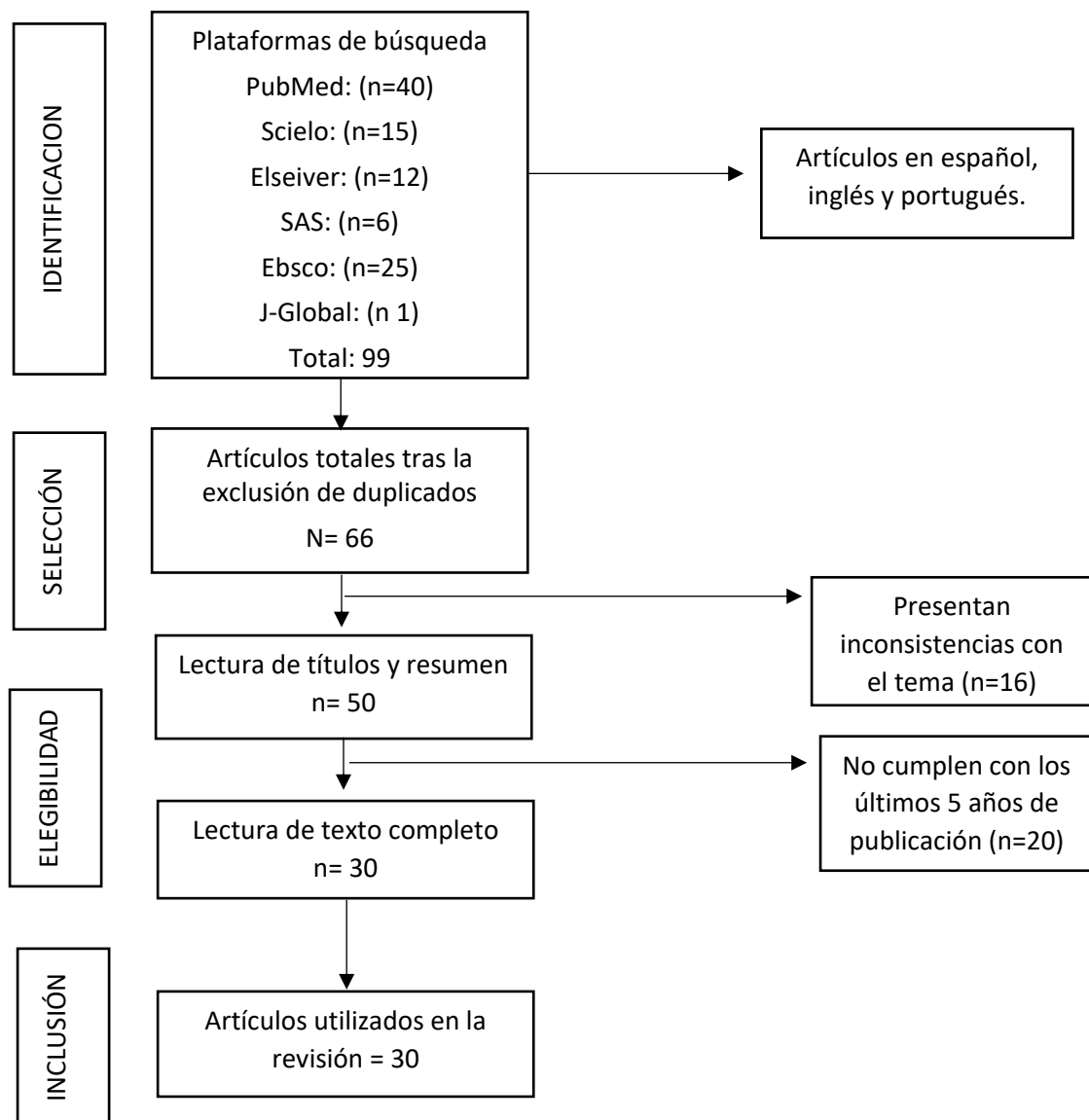
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

En el presente trabajo se analizaron los datos mediante la obtención de evidencia científica, información competente de los artículos originales: autoría, año de publicación, país de origen, resultados y conclusiones.

DESARROLLO

Se recopiló un total de 99 artículos publicados en idioma inglés, español y portugués. Se descartaron los artículos duplicados reduciendo su número inicial a 66. Cantidad que se vio reducida a 50 artículos debido a que presentaban inconciencias con el tema. Luego de la lectura rápida de títulos y resumen la cantidad se redujo a 30 que abordaban de manera significativa los aspectos más relevantes de la AE y tener una vigencia de los últimos 5 años.

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de estudios



RESULTADOS

Autores y Año	Revista y Base de datos	Tipo de estudio	País	Pacientes	Edad media(Sexo	Clínica Tipo y zona de lesiones	Antecedentes familiares y consanguinidad	Niveles de zinc y FA	IMC	Resultados Estudio Genético/Tratamiento	
Monia Kharfi; et al. 2018	Pubmed National Library of Medicine	Estudio transversal monoce ntrico retrospe ctivo	Túnez	Total: 29 Graves : 3 No graves : 26	Media de 6,8 ± 3,25 meses	11 niños (38 %) y 18 niña (62%)	Tipo 29: lesiones cutáneas. 27: lesiones erosivas, psoriasiformes 24: vesiculopustulosas Zona 18: periorifical 20: lesiones acras 3: zona periocular. 25 infecciones cutaneas por bacterias y hongos 15: afección de faneras. 6: distrofia ungueal. 19: erosiones de la mucosa oral. 13: diarrea 5: retraso del crecimiento. 8: triada clásica	22 casos: consanguinidad. 10 casos: Historia familiar de AE.	Zinc: entre 14 y 88 lg/100 ml	NR	Se confirmó solo en 3 casos (una delecion en el exón 7, una mutación sinsentido en el axón 1, una mutación homocigóti ca en el axón 11.	26 casos: Sulfato de Zinc 3 casos: gluconato de Zinc a dosis de 5-10 mg/kg/día. 29 casos: curación de las lesiones cutáneas en 3 semanas
Alaa Aboutaam ; Fatima Elfatoiki, Fouzia Hali; et al. 2018	SAS Publisher Revista académica de informe de casos médicos (SJMCR)	Serie de casos	India	4 pacien tes	Entre 4 y 11 meses Media: 3,75 meses	Una niña (25%) y tres niños (.5%)	Tipo 4: eritematosas, vesicular y erosivas, placas escamosas y eccematoides. Localización	HF: No 2: Consanguinidad	Zinc: 0,48 mg/l, valores de referencia (0,72-1,55). FA: 66U/I,	NR	No	Zinc elemental a dosis de 3 mg/kg/día ,observando mejoría del cuadro clínico.

							4: en las áreas acras, perioral, sacra e inguinal. 2: tuvieron distrofia ungueal.		valor de referencia (124-341).			
Wanida Limpong Sanurk; Chulaluck Kuptanon ; Pon Singhama tr; et al. 2019	Pubmed Journal of the Medical Association of Thailand.	Estudio transversal	Tailandia	15 pacientes	2 y 10 meses Media de 3 meses	10 varones(67%) y 5 mujeres (33%)	Tipo 15: dermatitis Zona 15: acral y periorifical 12: diarrea 8: alopecia 6: triada clásica	4: historia familiar de AE. 3: consanguinidad	Zinc: entre 10 y 111mcg/dl, valor normal (70-110 mcg/dl). 10: niveles bajos de Zinc. 7: niveles bajos de Zinc y fosfatasa alcalina	NR	Tres pacientes de 2 familias tenían homocigotos (una alteración genética en el exón 12).	15: sulfato de Zinc 5 mg/kg/día, las lesiones cutáneas y la diarrea se resolvieron los 7 días. El tratamiento fue bien tolerado por los pacientes. 3 pacientes con alteración genética se produjeron múltiples recaídas con las interrupción del tratamiento en el lapso de 2 a 4 semanas
Johanna Hammersen; Cristina Has; Matias Galiano.	Pubmed Sage Journals	Serie de casos	Alemania	5 pacientes	4 a 8 meses. Media de 6 meses.	4 niños (80%) y 1 niña (20%)	Tipo Caso 1: ampollas epidérmicas generalizadas, pápulas rojas, costras sobre infectadas.	Caso 4 y 5: Historia familiar de enfermedad cutánea. Caso 4 y 5: consanguinidad	Caso 1: Zinc (0,18 mg/L) Caso 2: NR Caso 3: Zinc y FA	NR	-Caso: 1 revelo heterocigosidad compuesta para las mutaciones	Caso 1: Zinc elemental a dosis de 25 mg al día (2,7 mg/kg/día), con esta dosis presento

2019						<p>Caso 2: ampollas en la piel. combinadas con diarrea, un mes después de dejar la lactancia materna. Caso 3: ampollas en la piel Caso 4 y 5: erosiones cutáneas y diarrea.</p> <p>Zona Caso 1: Los pies, parte posterior del cuero cabelludo y la zona del pañal. Caso 2: perioral y acra. Caso 3: peribucales y acras Caso 4 y 5: periorales y perianales, manos y pies.</p>	(0,10 mg/l y 32 U/I) Caso 4 y 5: Zinc (0,38 mg/L)	<p>nulas que han sido descritas como causa de AE. Caso 3: revelo detección de heterocigocidad compuesta para el gen SLC39A4. Caso 4 y 5: revelo detección de homocigocidad compuesta para la mutación (p.P24Rfs*6)</p>	<p>resultados favorables 21 meses: se reajusta la dosis debido a una disminución de los niveles de zinc 7 meses después: se reajusta la dosis por niveles elevados de Zinc. 8 semanas después: se reajusta la dosis por bajos niveles de Zinc. Caso 2: Zinc elemental, presentando mejoría clínica pero no se pudo seguir el curso clínico. Caso 3: Zinc a dosis de 3mg/kg/dio) Caso 4: a la edad de 6 meses recibió suplementación con zinc como tratamiento provisional.</p>
------	--	--	--	--	--	---	--	--	--

												Caso 5: de igual manera, pero en dosis bajas.
Sara Jensen; Catherine Mccuaig; Artur Zembowicz 2019	Pubmed Journal of Cutaneous Pathology	Serie de casos	Singapur	2 pacientes	8 meses y 12 meses. Media de 10 meses	Femenino (100%)	<p>Tipo Caso 1: placas erosionadas de color rojo, vesículas y ampollas. Caso 2: lesiones eccematosas impetiginizada, múltiples placas, hipopigmentadas, descamativas y costrosas.</p> <p>Zona Caso 1: periorifical, manos, rodillas y pies. Caso2: cara, boca, vulva, nalga, pies, codos y rodillas, retraso del crecimiento y retraso psicomotor. Presento un ingreso hospitalario por sospecha de impétigo ampolloso y dermatitis irritante. Pequeñas aftas en la mucosa oral. Alopecia difusa.</p>	No	Caso 1: Zinc 14 mcg/dl, valor de referencia (60-130 mcg/dl) Caso 2: Zinc 1,4 metro mol/l valor de referencia (10,3-18,1 metro-mol/l).	NR	No	Caso 1: Zinc dosis de 2 mg/kg/día, las lesiones se resolvieron a las 2 semanas. Caso 2: la suplementación con zinc resulto en una mejoría significativa de las lesiones, aumento su peso y mejoro y desarrollo psicomotor, fue dada de alta a su madre con suplementación oral de zinc 40 mg dos veces al día.

H Nakano, Y. Nakamaru T Kawamura; et al. 2020	J-Global British Journal of Dermatology	Serie de casos	Britania	2 pacientes	47 años y 9 meses	Masculino (50%) y femenino (50%)	Tipo Caso 1: Antecedente de AE se le trato con sulfato de zinc oral desde que tenía 1 año. Suspende medicación y presenta eritema simétrico, erosiones, ampollas y costras. -Diarrea -Distrofia ungueal y alopecia Caso 2: lesiones erosivas, eritematosas y ampollasas. Zona Caso 1: periorales, genitales y zonas acras de las extremidades. Caso 2: periorificiales manos, cara, pie y región anogenital, regiones periorificiales	No	Caso 1: Zinc 6 yog/dl, valores normales (60-120), niveles de fosfatasa alcalina en 100 UI/L, valores normales de (441-825). -Caso 2: Zinc:11 yog/dl y fosfatasa alcalina en 89 UI/L.	NR	Tanto en el caso 1 y 2 se les realizo la secuencia de Sanger para el gen SLC39A4 revelando una mutación homocigótica en el exón 9	-En ambos paciente se les inicio tratamiento con sulfato de Zinc presentando mejoría a la semana de haber iniciado el tratamiento.
Gina Bressan; Vania Oliveira; Leide Parolin; et al.	Scielo Rev. Dermatología pediátrica Latinoamericana	Serie de casos	Brasil	7 pacientes	1 mes- 5 años Media de 11 meses	3 femeninos y 4 masculinos	Tipo 7: placas eritematosas descamativas, de bordes nítido - Diarrea y alopecia Zona 7: perioral y perineal	No	-El diagnóstico de los casos fue clínico.	NR	No	7: Zinc elemental a dosis de 5 mg/kg/día, con remisión de las lesiones no se observó recurrencias

							-Amerito hospitalización					
Marie Vu ; Zachary Guillol ; Emily Becker. 2022	Pubmed Cutis	Reporte de caso	Estados Unidos	1 paciente	3 meses	Femenino (100%)	Tipo Pápulas, placas costrosas, hiperqueratósicas, anulares y policíclicas . Zona Mejilla, cuello, espalda, axila, y región perineal.	No	Zinc: 23 ug/dl, valor de referencia (26-141) -FA: 74 U/L, valor de referencia (94-486)	NR	No	-Zinc de 10 mg/ml y se recomienda tomar 1 ml dos veces al día. -Control a las 3 semanas evidencia mejorías en la piel, aumento en los niveles de zinc (114 ug/dl y FA 313 U/L).
Sheetanshu Kumar; Vishal Thakur; Rojat Choudhary; et al. 2022	Elsevier The Journal of Pediatric	Reporte de caso	India	1 paciente	6 meses	Masculino (100%)	Tipo Placas erosivas eritematosas, con descamación de formación de costras. -Irritable -Alopecia difusa. -Diarrea Zona Cuero cabelludo, área perioral, anogenital y las extremidades.	Si existe consanguinidad.	-Zinc: 10 ug/dL, valor de referencia (50-150 ug/dl) y FA: 15 U/L. valor de referencia (42-128 U/L)	Peso 5,5 kg, Longitud de 60 cm (<percentil 3)	No	-Zinc elemental a dosis de 3 mg/kg/día.
Ankur Guliani; Anuradha Bishnoi	Pubmed Jama dermatology	Reporte de caso	India	1 paciente	6 meses	Masculino (100%)	Tipo -Costras, placas eritematosas, fisuradas y descamadas -Costras.	No	-Zinc: 3.2 umol/L (normal de 10,71-	NR	No	Zinc elemental a dosis de 3 mg/kg/día, la resolución clínica

2019							<p>- Paroniquia y alopecia difusa.</p> <p>Zona Piel perioral, perianal cuero cabelludo e inguinal.</p>	<p>17,9 umol/L)</p> <p>-Zinc en orina de 24 horas de 41.4 ug (normal de 150- 1200 ug/24h).</p> <p>-FA: 878,3 nKat/L (normal 883,3- 2133,3 nKat/L).</p>			<p>se dio al cabo de 2 semanas.</p> <p>Luego de esto la dosis de redujo a 1mg/kg/día y se planteó su interrupción cuando el lactante deje de amamantar.</p>
------	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	---

Aravind Sivakumar; Rashmi Vageshappa; Rashmi Kumari. 2023	Pubmed Jama Dermatolog y	Reporte de caso	India	1 paciente	20 años	Femenino (100%)	Tipo Placas erosivas, eritematosas, con costras. Zona Áreas periorificiales de la cara, ingle, dorso de las manos y los pies. -Alopecia difusa en cuero cabelludo y cejas.	No	-Niveles de zinc: 23 ug/dL. FA: 31 U/L	NR	No	Zinc oral a dosis de 3 mg/kg/día, con una rápida mejoría.
Deepsekar Das; Aishwary Rathod; Sujeeth Modabo	Pubmed BMJ Journals	Reporte de caso	India	1 paciente	12 años	Masculino (100%)	Tipo Dermatitis similar a psoriasis, eritema, descamación y costras. -Distrofia ungueal. -Alopecia cicatricial	No	-Niveles de zinc: 42 ug/dL.	NR	Análisis genético: revela una mutación en el gen SLC39A4	-Gluconato de Zinc a 3 mg/kg y suplemento de vitamina A, con monitorización de los niveles plasmáticos de

yina; et al. 2021							-Al examen oftalmológico se encontró lagofthalmos cicatricial bilateral con madarosis ciliar, la superficie ocular con xerosis conjuntival y ojo seco moderado Zona Manos y pies.					zinc a los 3 meses. -Presento mejoría clínica al cabo de una semana y continuo con la suplementación de zinc de por vida.
S Higuchi; Yori Fuji; Nishida M, et al. 2021	Ebsco Oxford Academic	Reporte de caso	Japón	1 paciente	2 años	Masculino(100%)	Tipo Dermatitis eritemato-erosiva -Alopecia difusa en cuero cabelludo. - Retraso en el crecimiento	No	Niveles séricos de zinc bajo.	Altura de 80 cm y peso de 11 kg, IMC en el percentil	Secuencia de Sanger del gen SLC39A4, revelando que el paciente era	Zinc oral a dosis de 3 mg/kg/día y mejoría en conductas alimenticias. -Al mes de control presento mejora en las lesiones y los

										ntil 83.	heterocigo to compuesto para P paterno A99T y P materna E480, ambas mutacione s patógenas	hábitos alimenticios mejoraron por lo cual se decide suspender la suplementación. - Por la reaparición de la clínica y los resultados de la prueba de secuenciación genética de Sanger se determinó el uso continuo de la suplementación con zinc.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------	--	---

Alexander Leung; Kin Leong; Joseph Lam. 2021	Pubmed Canadian Medical Association Journal.	Reporte de caso	Canadá	1 paciente	3 meses	Masculino (100%)	Tipo Placas erosivas, eritematosas, delimitadas, simétricas, descamación y costras - Irritabilidad -Diarrea Zona Dedos de los pies y área genital, mejilla y cuello.	No	Zinc: 18 ug/dl, valor de referencia (.70-120) -FA: 20 U/L, valor de referencia (96-360)	NR	No	Zinc a dosis de 0.5 mg/kg/día. Los síntomas y las lesiones se resolvieron y los niveles de zinc se normalizaron incluso después de suspender la administración de zinc
Asma Naamani ; Tuga Lawati. 2019	Ebsco Omad Medican Journal	Reporte de caso	Omán	1 paciente	2 meses	Femenina (100%)	Tipo Placas eritematosas, escamosas, vesículas y pústulas. -Llanto excesivo, letargia y fiebre, labios agrietados,	No	Zinc: 1,9 umol/L y FA: 45 U/L en niveles bajos.	NR	No	Zinc a dosis de 3 mg/kg/día hasta el control. -En la cita de control se observaron remisión de las

							alopecia y diarrea más de 7 veces al día. Zona Cuello, zona del pañal, región perioral.					lesiones y se ajustó la dosis de zinc a 0,5 mg/kg/día.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*NR= No reporta

Tabla 4 Se describen 1 estudio monocentrico (6%) y 1 estudio transversal (6%), 5 serie de casos (29%) y reporte de casos aislados de Brasil, México, Estados Unidos, India, Japón, Canadá y Omán (59%), con un total de 74 pacientes.

La edad promedio de aparición de los síntomas fue a los 6 meses. Para todos los casos la enfermedad se reporta mayormente en el sexo masculino (53% M y 47% F).

En el 100 % de los casos los pacientes presentaron lesiones cutáneas, periorificiales y zonas acras (brazos, piernas). Se describió diarrea en 33 pacientes (13 en Túnez, 12 en Tailandia, 3 en Alemania, 1 en Britania, 1 Brasil, 1 caso aislado en India, 1 en Canadá y 1 en Omán), seguido de la alopecia presente en (32 pacientes (15 en Túnez, 1 en Singapur, 1 en Britania, 1 en Brasil, 4 casos aislados en India, 1 en Japón y 1 en Omán).

Por otro lado, historia familiar de AE y la consanguinidad se reportan mayormente en países como India, Tailandia, Túnez, Alemania (22, % y 40%) respectivamente.

En el 100% de los estudios y reporte de casos se detalla la relación entre la clínica y los hallazgos de laboratorio en la determinación de los niveles de zinc (100%) y fosfatasa alcalina (32%) por debajo de los valores de referencia.

El IMC se reportó en un paciente procedente de Japón que presentó retraso en el crecimiento con una altura de 80 cm y peso de 11 kg (IMC en el percentil 83.) y en un paciente de la India con un peso de 5,5 kg y una longitud de 60 cm (<percentil 3).

Los estudios genéticos son confirmatorios de la alteración del gen SLC39A4, pero por su alto coste no se realizan de manera rutinaria (19%).

El tratamiento fue a base del Zinc en el 100% de los casos (Sulfato de Zinc en el 58% en los casos y Gluconato de Zinc 7% , 35% que no especifica la presentación del Zinc)

DISCUSIÓN

La acrodermatitis enteropática es una enfermedad rara producto de una alteración en el gen SLC39A4, que resulta en una deficiente absorción de zinc a nivel del intestino delgado. Su clasificación va desde una forma adquirida que incluye una dieta deficiente en zinc, desnutrición o síndromes de mala absorción intestinal. En el caso de la forma hereditaria se debe principalmente a una alteración genética en el gen SLC39A4 que codifica una proteína transportadora de zinc (Zip4) que facilita la absorción de zinc en el intestino delgado y el metabolismo del mismo en el cuerpo(18) (1) .

Su incidencia es de 1 en cada 500.000 nacimientos, su prevalencia es mayor en la cuenca mediterránea. Específicamente en países que conforman el sur de Asia y África subsahariana esto posiblemente a su alta consanguinidad. Además, la AE no es específica de una población étnica, tampoco se ha observado predilección por el sexo, en comparación con países desarrollados, la AE puede ser difícilmente diagnosticada en países en vía de desarrollo, esto debido a la deficiencia de zinc en la dieta como un problema común. Autores como Monia Kharfi; et al y Wanida LimpongSanurk; et al reportaron 2 estudios trasversales en Túnez(Acrodermatitis enteropatica: revisión de 29 casos tunecianos) y Tailandia (SLC39A4 Mutation in Zinc Deficiency Patients) los más grandes enfocados a pacientes con AE hasta la fecha, países en donde según la literatura existe la mayor prevalencia de casos reportados sobre esta enfermedad, en ambos estudios se observó que la mayoría de casos reportados eran del sexo masculino(19) (20) (21) .

Las manifestaciones clínicas de la AE están dadas por una triada dermatitis acral, periorificial e intertriginosa, diarrea y alopecia que está presente solo en 20% de los pacientes. Se describe el reporte 2 estudios trasversales (Acrodermatitis enteropatica: revisión de 29 casos tunecianos) y (SLC39A4 Mutation in Zinc Deficiency Patients) (12%), serie de casos (88%) de los cuales autores como Monia Kharfi et.al y Wanida Limpong et.al en los estudios realizados en Túnez con una población de 29 pacientes y Tailandia con 15 pacientes reportaron que solo (8 y 6 pacientes respectivamente) presentaron esta triada, hallazgos compatibles con la literatura (20) (21).

En nuestra revisión en el 100 % de los casos los pacientes presentaron lesiones cutáneas, periorificiales y zonas acras (brazos, piernas), se describió diarrea en 33 pacientes (45%), seguido de alopecia en 32 pacientes (43%), las lesiones dérmicas son hallazgos comunes

en estos pacientes, mientras que la diarrea es uno de los síntomas más variables, si aparece puede provocar deshidratación y pérdida de minerales lo que podría empeorar el cuadro (20) (21).

A menudo se observa falta de crecimiento en estos pacientes, hipogonadismo y trastornos mentales y emocionales aunque estos últimos son hallazgos inespecíficos, en el reporte de casos Leda Lopez; et al, Sheetanshu Kumar; et al y S Higuchi; et al describieron en sus reportes retraso en el crecimiento esto debido a un poco a aporte de zinc(9) (22) . Datos oficiales del INEC 2023, indican que en Ecuador el 1% de niños menores de 2 años de edad presentan desnutrición crónica infantil, la sierra ecuatoriana alberga un mayor porcentaje con un 27.7%, por otra parte, el 20% de los hogares más carentes al menos el 24% de los niños menores de 2 años presenta DCI, ubicando a Ecuador como el cuarto país con mayor índice de DCI después de Honduras(23).

La desnutrición implica la carencia de macro y micronutrientes esenciales para el crecimiento adecuado, entre ellos el zinc que es el segundo oligoelemento esencial más importante implicado en muchos procesos metabólicos, la fuente principal de zinc dentro de los primeros 6 meses de vida es la lactancia materna, en Ecuador según datos oficiales del ENSANUT 2018, el 70,1% de madres rurales, 58,4 urbanas y 62,1 de madres nacionales practican esta actividad, hasta el momento no existen casos de AE reportados de manera oficial en Ecuador. (24) (25).

El diagnóstico es clínico y se correlaciona con los datos de laboratorio, así pues, la medición de los niveles de zinc y fosfatasa alcalina, reportaron la relación en el 100% de los casos en nuestra revisión, la literatura recomienda que a pesar que la determinación de los niveles plasmáticos de zinc se encuentre normales eso no descarta el diagnóstico y se debería de determinar niveles de fosfatasa alcalina como una enzima dependiente de zinc. El diagnóstico genético aunque no es un examen de uso rutinario por su elevado coste, en Países como (Tunez, Tailandia, Alemania, Britania, India, Japon) fueron determinantes para confirmar la alteración genética del gen SLC39A4, observándose algunas mutaciones distintas entre estos países, que fueron determinantes para un tratamiento de por vida en estos pacientes(20) (21)(26).

En Japón por ejemplo S Higuchi. At al , reportaron el caso de un paciente japonés, en cuyo estudio se le realizó una determinación genética (Secuenciación de Sanger del gen

SLC39A4), revelando que el paciente era heterocigoto compuesto para P paterno A99T y P materna E480, ambas mutaciones patógenas. (22)

En Túnez Monia Kharfi; et al confirmaron el diagnóstico genético solo en 3 casos (una deleción en el exón 7, una mutación sinsentido en el axón 1, una mutación homocigótica en el axón (21)

En Tailandia Wanida LimpongSanurk; et al, reportaron alteración genética en tres pacientes de 2 familias. Eran homocigotos y presentaban una alteración genética en el exón 12 (20).

En Alemania Johanna Hammersen; et al reportaron 5 pacientes con hallazgos compatibles con AE, en 4 pacientes se realizó el estudio genético que reporto en el caso 1 heterocigosidad compuesta para las mutaciones nulas que han sido descritas como causa de AE, en el caso 3 detección de heterocigosidad compuesta para el gen SLC39A4 y en el caso 4 y 5 detección de homocigosidad compuesta para la mutación (p.P24Rfs*6) (26).

En Britania H Nakano, Y; et al en 2 pacientes se les realizo la secuencia de Sanger para el gen SLC39A4 revelando una mutación homocigótica en el exón 9.(27)

Wanida LimpongSanurk; et al, en su reporte de casos interrumpieron el tratamiento en sus casos uego de observar mejoría en un lapso de 7 días, pero en aquellos pacientes en los que se realizó determinación genética la clínica reapareció al poco tiempo, la literatura nos menciona la importancia del tratamiento de por vida para evitar recaídas(20).

Los datos del estudio histopatológicos pueden ser de utilidad, pero los mismos son dependientes del tiempo de evolución de las lesiones dérmicas, autores como Johanna Hammersen et.al, describieron 5 casos con clínica sugestiva de acrodermatitis enteropática, en 2 de estos 5 casos se les realizo una evaluación histológica que revelo acantosis, papilas dérmicas alargadas, paraqueratosis y microabscesos de Munro, hallazgos más característicos y notables de la AE. (23) (26).

EL tratamiento se basa principalmente en el uso de suplementación a base de zinc elemental el más usado y tolerado es el sulfato de zinc , en nuestra revisión se reportó el uso más frecuente sulfato de Zinc por su mejor tolerancia intestinal (58% de los casos leves) y el gluconato de Zinc (7% de los casos), se mencionan en otros estudios la prescripción de Zinc, pero no especifican su presentación. La dosis de zinc recomendada

es de 10-15 mg/kg/ día para los casos leves y en caso de deficiencia grave se recomienda el uso de cloruro de Zinc vía parenteral en dosis de 10-20 mg (26) (28)

La dosis de Zinc se puede ajustar en dependencia de los controles periódicos de los niveles de zinc y el peso del paciente.(28)

La respuesta al tratamiento suele ser rápida, en cuestión de días o semanas y tienen un pronóstico muy favorable. (29) (30).

Los pacientes en quienes se determina la suplementación de zinc de por vida, deben tener un control rígido de los niveles plasmáticos de zinc, hemograma completo, y niveles de cobre ya que el uso prolongado de este puede provocar niveles bajos de cobre (29) (30).

Con un diagnóstico oportuno y la correcta suplementación a base de zinc, el pronóstico es favorable, con una tasa de recuperación del 100%. Se recomienda evitar alimentos que sean ricos en ácido fítico ya que este inhibe la biodisponibilidad del Zinc y pueden dar lugar a una deficiencia de Zinc(31).

Por otra parte, la AE no tratada de manera adecuada en los primeros años de vida puede llegar a ser mortal al complicarse con infecciones secundarias. Ya que el zinc tiene implicaciones en el sistema inmunitario(31)

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica donde se describió la clínica, el diagnóstico y tratamiento más utilizado en distintos países como (Túnez, India, Alemania, Tailandia, Singapur, Britania) describiendo las efectividades que presentan en cada una de sus revisiones(31).

CONCLUSIONES

- En conclusión, la acrodermatitis enteropática es una enfermedad poco común, dada por una alteración genética que impide la producción de una proteína transportadora de zinc (Zip4), o puede ser adquirida resultado de un inadecuado aporte de zinc, síndromes de mala absorción intestinal, etc.

Las manifestaciones clínicas se presentan con una triada conformada por dermatitis acral, periorificial, diarrea y alopecia, aunque están presente solo en el 20% de los pacientes. Se ha observado que no tiene una predilección por la raza o el sexo, sin embargo, afecta principal a países pobres como África subsahariana y el sur de Asia, en cuyo caso podríamos atribuirlo a la desnutrición presente en dicho país y la consanguinidad como factores predisponentes.

- Actualmente es una enfermedad infradiagnosticada al no tener una clínica específica, es por ello la importancia de una buena historia clínica, datos relevantes como antecedentes de importancia, la clínica es fundamental en esta enfermedad y su apoyo diagnóstico está dado por la medición de los niveles de zinc, la medición de la fosfatasa alcalina como indicador indirecto de los niveles de zinc ayudan a corroborar el diagnóstico, otro estudio de importancia es el histopatológico aunque este es dependiente del tiempo de aparición de las lesiones. Los estudios genéticos son confirmatorios para determinar las alteraciones genéticas y no son de uso rutinario por su elevado costo, se han observado al menos 17 mutaciones que producen AE, siendo las más patológicas las mutaciones heterocigotas.
- El tratamiento de AE se basa en la suplementación con zinc elemental a dosis de 10 a 15 mg/kg/día en dosis fraccionadas y dosis de mantenimiento de 2-5 mg/kg/día; 1 o 2 días por semana, es importante el tratamiento a largo plazo para prevenir cualquier recurrencia, además de los controles de los niveles de zinc dos veces al año

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Khan Mohammad Beigi P, Maverakis E. Acrodermatitis Enteropathica: A Clinician's Guide. 1st ed. 2015. Cham: Springer International Publishing; Imprint: Springer; 2018. 1 p.
2. Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Zinc and Skin Disorders. *Nutrients* [Internet]. febrero de 2018 [citado 28 de septiembre de 2023];10(2):199. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/2/199>
3. Jagadeesan S, Kaliyadan F. Acrodermatitis Enteropathica. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 13 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441835/>
4. Escalante L, Maldonado A, Romero A. Acrodermatitis enteropática. *Piel* [Internet]. 1 de junio de 2023 [citado 13 de noviembre de 2023];38(6):e1-2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213925122003422>
5. Bin BH, Hojyo S, Seo J, Hara T, Takagishi T, Mishima K, et al. The Role of the Slc39a Family of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis in Skin. *Nutrients* [Internet]. febrero de 2018 [citado 13 de noviembre de 2023];10(2):219. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/2/219>
6. Kuliyeve E, Zhang C, Sui D, Hu J. Zinc transporter mutations linked to acrodermatitis enteropathica disrupt function and cause mistrafficking. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 28 de septiembre de 2023];296. Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(21\)00036-3/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(21)00036-3/abstract)
7. Hoch E, Levy M, Hershfinkel M, Sekler I. Elucidating the H⁺ Coupled Zn²⁺ Transport Mechanism of ZIP4; Implications in Acrodermatitis Enteropathica. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2020 [citado 13 de noviembre de 2023];21(3):734. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/734>
8. Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Acrodermatitis enteropática en un niño de 3 meses. *CMAJ* [Internet]. 26 de abril de 2021 [citado 28 de septiembre de 2023];193(17):E627-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8101976/>
9. Ciampo IRLD, Sawamura R, Ciampo LAD, Fernandes MIM. ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA: CLINICAL MANIFESTATIONS AND PEDIATRIC DIAGNOSIS. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 28 de septiembre de 2023];36(2):238-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6038791/>
10. Roberto Arenas Guzmán. *Dermatología Atlas: Diagnóstico y Tratamiento*. 7 seventh ed. 2. Mexico: Publisher, Medical Content, MHE International and Professional: James Shanahan; 2019. 1113 p.

11. Gehrig KA, Dinulos JG. Acrodermatitis due to nutritional deficiency. *Current Opinion in Pediatrics* [Internet]. febrero de 2010 [citado 28 de septiembre de 2023];22(1):107. Disponible en: https://journals.lww.com/co-pediatrics/abstract/2010/02000/acrodermatitis_due_to_nutritional_deficiency.19.aspx
12. Wu D, Fung MA, Kiuru M, Sharon VR. Acquired bullous acrodermatitis enteropathica as a histologic mimic of pemphigus foliaceus in a patient on parenteral nutrition. *Dermatology Online Journal* [Internet]. 2018 [citado 28 de septiembre de 2023];24(5). Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/2vs4s2vz>
13. Zhong W, Yang C, Zhu L, Huang YQ, Chen YF. Analysis of the relationship between the mutation site of the SLC39A4 gene and acrodermatitis enteropathica by reporting a rare Chinese twin: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr* [Internet]. 27 de enero de 2020 [citado 13 de noviembre de 2023];20:34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6983971/>
14. Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P. Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. enero de 2018 [citado 13 de noviembre de 2023];10(1):68. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/1/68>
15. Rosas-Romero R, Covarrubias-Gómez A. El papel del zinc en la salud humana. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* [Internet]. 2020 [citado 13 de noviembre de 2023];58(4):477-85. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457768632015/html/>
16. Hawrysz Z, Woźniacka A. Zinc: an undervalued microelement in research and treatment. *Adv Dermatol Allergol* [Internet]. 2023 [citado 13 de noviembre de 2023];40(2):208-14. Disponible en: <https://www.termedia.pl/Zinc-an-undervalued-microelement-in-research-r-and-treatment,7,50713,1,1.html>
17. Wiznia LE, Bhansali S, Brinster N, Al-Qaqaa YM, Orlow SJ, Oza V. Acquired acrodermatitis enteropathica due to zinc-depleted parenteral nutrition. *Pediatric Dermatology* [Internet]. 2019 [citado 28 de septiembre de 2023];36(4):520-3. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pde.13865>
18. Guliani A, Bishnoi A. Acquired Acrodermatitis Enteropathica. *JAMA Dermatology* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 28 de septiembre de 2023];155(11):1305. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.2342>
19. Vu M, Gillooly Z, Becker E, Osswald S. Acquired Acrodermatitis Enteropathica in an Infant. *Cutis*. noviembre de 2022;110(5):281-3.
20. Limpongsanurak W, Kuptanon C, Singhamatr P, Singalavanija S, Sirisutthisuwan S. SLC39A4 mutation in zinc deficiency patients. *J Med Assoc Thai*. 2019;97 Suppl 6:S14-19.
21. Kharfi M, El Fékih N, Aounallah-Skhiri H, Schmitt S, Fazaa B, Küry S, et al. Acrodermatitis enteropathica: a review of 29 Tunisian cases. *Int J Dermatol*. 2019;49(9):1038-44.

22. Kumar S, Thakur V, Choudhary R, Vinay K. Acrodermatitis Enteropathica. The Journal of Pediatrics [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 28 de septiembre de 2023];220:258-9. Disponible en: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(20\)30030-5/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(20)30030-5/fulltext)
23. Censos IN de E y. Instituto Nacional de Estadística y Censos. [citado 13 de noviembre de 2023]. Primera Encuesta Especializada revela que el 20.1% de los niños en Ecuador padecen de desnutrición crónica infantil. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/primer-encuesta-especializada-revela-que-el-20-1-de-los-ninos-en-ecuador-padecen-de-desnutricion-cronica-infantil/>
24. Figueroa DKC, Ruiz MEP. Desnutrición crónica infantil y sus efectos en el crecimiento y desarrollo. RECIAMUC [Internet]. 30 de junio de 2023 [citado 13 de noviembre de 2023];7(2):677-86. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1158>
25. ENSANUT. Salud, Salud Reproductiva y Nutrición | [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/salud-salud-reproductiva-y-nutricion/>
26. Hammersen J, Has C, Galiano M, Lindner M, Rossi R, Kohlhase J, et al. Sustained Need for High-Dose Zinc Supplementation in Children With Acrodermatitis Enteropathica. Clin Pediatr (Phila) [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 27 de noviembre de 2023];57(1):99-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0009922816685820>
27. Nakano H, Nakamura Y, Kawamura T, Shibagaki N, Matsue H, Aizu T, et al. Novel and recurrent nonsense mutation of the SLC39A4 gene in Japanese patients with acrodermatitis enteropathica. British Journal of Dermatology [Internet]. 2019 [citado 27 de noviembre de 2023];161(1):184-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09120.x>
28. Romero Sacoto LA, Gonzáles León FM, Abad Martínez NI, Ramírez Coronel AA, Guamán Gañay MI, Romero Sacoto LA, et al. El zinc en el tratamiento de la talla baja. Revista Universidad y Sociedad [Internet]. junio de 2020 [citado 20 de noviembre de 2023];12(2):341-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2218-36202020000200341&lng=es&nrm=iso&tlng=es
29. Das D, Rathod A, Modaboyina S, Agrawal S. Acrodermatitis enteropathica with ocular manifestations. BMJ Case Reports CP [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 13 de noviembre de 2023];14(8):e244545. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/14/8/e244545>
30. Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Acrodermatitis enteropathica in a 3-month-old boy. CMAJ [Internet]. 16 de febrero de 2021 [citado 13 de noviembre de 2023];193(7):E243-E243. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/193/7/e243>
31. Küry S, Kharfi M, Blouin E, Schmitt S, Bézieau S. Clinical utility gene card for: acrodermatitis enteropathica – update 2015. Eur J Hum Genet [Internet]. mayo de 2018

[citado 13 de noviembre de 2023];24(5):779-779. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/ejhg2015203>

ANEXO



Universidad
Católica
de Cuenca

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

CÓDIGO: F – DB – 30
VERSION: 01
FECHA: 2021-04-15
Página 1 de 1

Junior Bryan Castillo Hurtado portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0850601154**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **Acrodermatitis enteropatica: Diagnóstico y tratamiento**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 04 de **enero de 2024**

F: 

Junior Bryan Castillo Hurtado

C.I. 0850601154