

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Tratamiento de la acrodermatitis enteropática con sulfato de zinc administrado por vía oral

Por los Dres.:

MANUEL AMADOR,* ADOLFO GARCIA-MIRANDA,** LUISA B. LIMA***
PEDRO FLORES**** FIDEL BENCOMO***** HUMBERTO PEREZ*****

Amador, M. et al. *Tratamiento de la acrodermatitis enteropática con sulfato de zinc administrado por vía oral*. Rev Cub Ped 48: 1, 1976.

Se informa el resultado exitoso del tratamiento con sulfato de zinc administrado por vía oral a una niña de 7 años de edad con acrodermatitis enteropática, que era tratada desde los 23 meses con diyodihidroxiquinoleína; se comprobó que con esta nueva terapéutica se obtiene una respuesta favorable más rápida y completa. Se analizan los efectos negativos del tratamiento a largo plazo con los derivados de la oxiquinolina y se valora que no se presentan manifestaciones de intolerancia al sulfato de zinc. Se comprobó que el zinc, en suero y en el pelo, presenta valores subnormales, y significativa elevación a las 4 semanas de tratamiento. Las concentraciones de hierro en el pelo también se elevaron, pero el hierro sérico descendió, lo cual interpretamos como una interferencia en el metabolismo del hierro por las dosis de zinc, relativamente elevadas, administradas en la etapa inicial del tratamiento. El cobre sérico se mantuvo en todo momento dentro de límites normales.

INTRODUCCION

La acrodermatitis enteropática (AE) es una enfermedad hereditaria poco frecuente que se inicia en la infancia temprana, poco después del destete, la cual fue descrita inicialmente por Danbolt y

Gloss, en 1942.¹ Hasta hace poco, la patogenia de esta afección era desconocida, sin embargo se había logrado obtener la remisión de la sintomatología mediante tratamiento con diyodohidroxiquinoleína.²

En 1973, Moynahan y Barnes describieron bajas concentraciones de zinc en plasma en un niño con AE (variante con intolerancia a la lactosa); ellos observaron que la administración de pequeños suplementos de sulfato de zinc por vía oral, hacían remitir la sintomatología,³ por lo que plantearon la hipótesis de que la deficiencia de zinc influye fundamentalmente en la patogenia de esta enfermedad, lo que fue confirmado mediante el exitoso tratamiento con sulfato de zinc administrado a 8 pacientes.

* Jefe del servicio de nutrición Hospital pediátrico docente "William Soler", San Francisco 10 112, Habana 8, Cuba.

** Jefe del departamento de dermatología, Hospital pediátrico docente "William Soler", San Francisco 10 112, Habana 8.

*** Bioquímica, Departamento de desarrollo, Ministerio de la Industria Alimenticia.

**** Pediatra especialista Servicio de nutrición, Hospital infantil "William Soler".

***** Técnico del laboratorio de nutrición del hospital "William Soler".

Basado en estudios realizados, el propio *Moynahan* sugiere que la AE es debida a la ausencia o defecto de una oligopeptidasa intestinal y que la acumulación de oligopéptidos produce una interferencia en la absorción del zinc, al producirse un complejo insoluble.

Basados en los anteriores hallazgos, otros autores, tales como *Michaëlsson*,¹¹ *Thyresson*¹² y *Portnoy y Molokhia*,¹³ han dado a conocer recientemente, excelentes resultados con la aplicación de la terapéutica con zinc, superiores a los obtenidos con los derivados de la oxiquinolina, y sin las desventajas de los efectos secundarios que, a largo plazo, produce este último medicamento.

También, recientemente, nosotros¹⁴ informamos el hallazgo de bajas concentraciones de zinc, en el pelo, en 4 niños con AE estudiados en nuestro hospital, lo cual evidenciaba la confirmación de que en esta afección, las reservas tisulares de zinc se encuentran considerablemente disminuidas.

El propósito de este trabajo es informar sobre la respuesta favorable a la terapéutica con sulfato de zinc administrado por vía oral a una niña de 7 años de edad, portadora de una AE, y las concentraciones de zinc encontradas en el pelo y en el suero, antes de iniciado el tratamiento, y una vez desaparecida la sintomatología.

Presentación del caso

Se trata de MC, paciente del sexo femenino, de la raza negra, procedente de Guantánamo, de 7 años de edad, que ingresó por primera vez en nuestro hospital a los 23 meses de edad, y que presentaba cuadro clínico típico de AE: diarrea crónica, lesiones eritematovesiculosostrosas de cara, párpados y extremidades; alopecia; detención del crecimiento; desnutrición y fotofobia. El estado diarreico se inició a los 8 meses de edad, justamente un mes después del destete, y más tarde, a los 12 meses aparecieron las lesiones en la piel.

En aquella ocasión fue tratada con diodohidroxiquinoleína, con lo que se recuperó totalmente. Ingresó nuevamente a los 52 meses de edad con igual sintomatología, por haber suspendido el tratamiento, y de nuevo se recuperó al reinstaurarse el mismo.

El tercer ingreso ocurre en enero de 1975, a los 7 años de edad exactos, por haber interrumpido el tratamiento, esta vez por iniciativa familiar. En esta ocasión, el cuadro clínico era particularmente grave y marcada la toma del estado general, pues llevaba un mes sin tomar diodohidroxiquinoleína. Al evaluar su estado nutricional constatamos un peso de 16 kg (por debajo del percentil 3 para su edad cronológica), y una talla de 113,5 cm (entre el 3 y el 10 percentiles). La relación peso-talla era de un 80%, es decir, presentaba retardos ponderal y estatural, con una desnutrición de segundo grado. Las manifestaciones clínicas al ingreso pueden apreciarse en las fi-



Figura 1.

Figuras 1, 2, 3 y 4. Obsérvense las manifestaciones cutáneas que presentaba la paciente en el momento de su ingreso, antes de iniciarse el tratamiento con sulfato de zinc administrado por vía oral. Son evidentes las lesiones eritematovesicocostrosas muy profundas en la cara, principalmente en los alrededores de la boca y de los ojos, en los quintales, pliegues inguinales, regiones glúteas y extremidades, así como la escasez y mala calidad del pelo.



Figura 2.

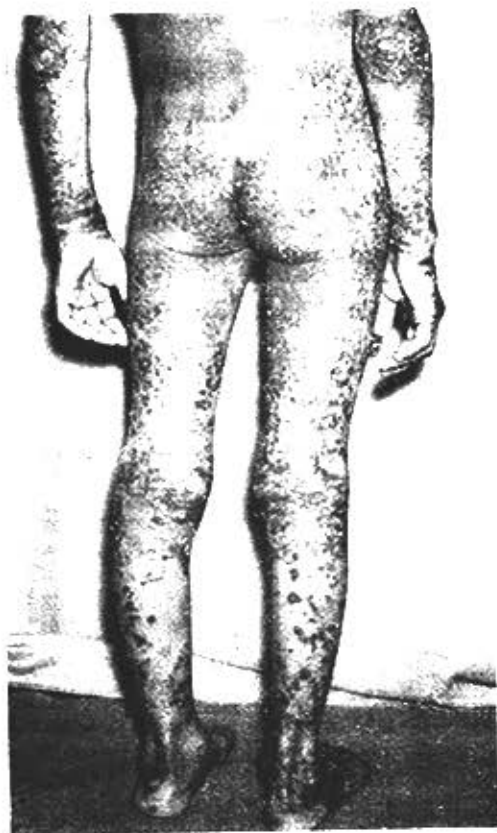


Figura 3.



Figura 4.



Figura 5.



Figura 7.



Figura 6.

Figuras 5, 6 y 7. Aspecto de la paciente a los 7 días de iniciado el tratamiento con 250 mg de sulfato de zinc administrado por vía oral, en dos dosis diarias, equivalentes a 28,4 mg de zinc elemental, cada una. Obsérvese la desaparición de la casi totalidad de las lesiones, aunque existen zonas con discromía y pigmentación residual.

guras 1, 2, 3 y 4. A su ingreso, se estudió la concentración de zinc y hierro en el pelo mediante muestra que se procesó según método descrito en un trabajo anterior.^{10,11} También se obtuvo suero para la determinación de zinc, hierro y cobre séricos. Las lecturas se hicieron, tanto en pelo como en suero, por espectrofotometría de absorción atómica. Estas determinaciones se repitieron semanalmente hasta el día del egreso. En este trabajo sólo nos referiremos a los resultados obtenidos antes del tratamiento y al egreso; mientras que el estudio de los cambios progresivos de las concentraciones de estos cationes, según el tiempo de tratamiento, y las relaciones recíprocas entre ellos, así como con otras variables estudiadas, serán objeto de una publicación ulterior.

En esta ocasión el tratamiento impuesto a la paciente fue sulfato de zinc heptahidratado ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) en cápsulas de 125 mg (cada una contiene 28,4 mg de zinc elemental) administrado por vía oral, a razón de 2 cápsulas diarias (56,8 mg de zinc elemental), en dos dosis, una cada 12 horas. Este tratamiento se mantuvo hasta las 4 semanas, en que, totalmente asintomática, fue dada de alta, con una dosis de mantenimiento de 1 cápsula al día.

La respuesta terapéutica al zinc fue sorpresiva y mucho más efectiva que la obtenida en ocasiones anteriores con dihidrohidroxiquinoleína. A los 7 días de iniciado el tratamiento las lesiones cutáneas habían desaparecido, y sólo quedaban discromias y pigmentaciones residuales. El cuadro diarreico desapareció a los 5 días, y el resto de las manifestaciones clínicas de las mucosas se hallaban en franca mejoría (figuras 5, 6 y 7). Su estado general continuó mejorando rápidamente, ya que se produjo un rápido incremento del peso, y el pelo comenzó a crecer de nuevo, con aspecto normal, sin que se volviera a caer. A las 4 semanas de iniciado el tratamiento, la paciente se encontraba totalmente asintomática, y fue dada de alta con la mitad de la dosis inicial de sulfato de zinc. Al egreso, la niña había recuperado ya 3 kg de peso.

Las concentraciones de elementos-traza en suero y pelo antes de iniciado el tratamiento, y alta, aparecen en el cuadro. Como puede observarse, lo más significativo es, precisamente, las bajas concentraciones de zinc sérico inicial y las altas concentraciones, a las 4 semanas, de una sobrecarga de zinc casi 4 veces mayor que las necesarias diariamente. El zinc en el pelo, sin embargo,

CUADRO

Concentraciones de algunos elementos-traza, en suero y en el pelo de una paciente de 7 años con acrodermatitis enteropática, antes de ser impuesto el tratamiento con sulfato de zinc administrado por vía oral, y a las 4 semanas de ser instituido

Variable	Antes del tratamiento	A las 4 semanas de tratamiento	Valores normales
Zinc en suero (μg 100 ml)	50,5	224,2	90-130
Hierro en suero (μg 100 ml)	71,4	35,4	60-120
Cobre en suero (μg 100 ml)	84,0	92,0	80-120
Zinc en pelo (μg g)	136,29	160,00	185-250
Hierro en pelo (μg g)	31,59	59,3	40-60



Figura 8.

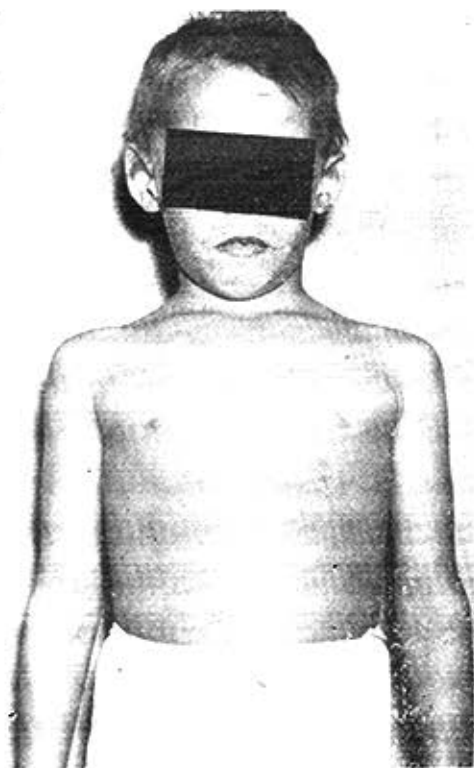


Figura 9.

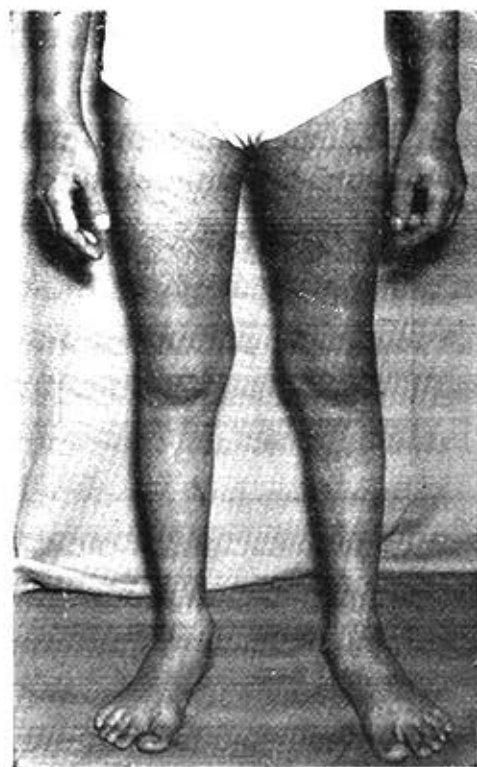


Figura 10.

Figuras 8, 9 y 10. Estado de la paciente al alta, o sea, 4 semanas después de iniciado el tratamiento. Nótese la recuperación del estado nutricional, la ausencia de lesiones y la salida de pelo nuevo, sin cambios nutricionales. Persisten áreas de pigmentación residual.

no varió en forma tan significativa, aunque su elevación es de consideración. En cuanto al hierro, son importantes el descenso de las concentraciones en suero, y la elevación significativa en el pelo. El cobre sérico no experimentó variaciones significativas, ya que permaneció dentro de límites normales.

En las figuras 8, 9 y 10 pueden apreciarse: la total curación de las lesiones y el aumento de peso de la paciente, así como la salida de pelo nuevo, con vitalidad normal.

En ningún momento la paciente manifestó síntomas de intolerancia al medicamento.

DISCUSION

El empleo del sulfato de zinc en el tratamiento de la AE, abre excelentes perspectivas en el manejo de esta seria y, muchas veces letal afección. En los últimos años han sido crecientes los informes de atrofia óptica y otros síntomas neurológicos, como consecuencia del consumo prolongado de los derivados de la oxiquinolina en el tratamiento de esta enfermedad^{12,13} y de otras, en las que también se emplea, a largo plazo este medicamento.^{14,15,16} Aunque los informes sobre pacientes tratados con zinc son recientes, y no es posible determinar aún cuáles pudieran ser los efectos

adversos de esta terapéutica, a largo plazo, al menos hasta el presente, no se han dado a conocer manifestaciones tóxicas o de intolerancia.

Asimismo debe subrayarse el hecho de que esta afección es, sin dudas, por muchas de sus manifestaciones clínicas digestivas y cutáneas, reminiscente de los estados de deficiencia de zinc descritos en animales,¹⁷ y es, probablemente, la afección que más severa deficiencia, de este elemento, presenta hasta la actualidad.

La rápida respuesta clínica obtenida por nosotros, reproduce las experiencias de otros autores.^{18,19}

Partiendo de valores subnormales, el rápido incremento de las concentraciones de zinc en suero, se corresponde con una elevación menos acusada de las concentraciones de este catión, en el pelo. En suero, las altas concentraciones alcanzadas a las 4 semanas pueden indicar que la dosis administrada era quizás demasiado elevada. Este hecho puede también explicar el descenso en las cifras de hierro sérico, toda vez que durante estas 4 semanas no se administró hierro a la paciente, y es bien conocido que altas dosis de zinc pueden interferir con el metabolismo del hierro.^{18,19,20,21} Sin embargo, las concentraciones de hierro en el pelo no parecen haberse afectado por esta circunstancia.

SUMMARY

Amador, M. et al. *The treatment of acrodermatitis enteropathica with oral zinc sulphate.* Rev Cub Ped 48: 1, 1976.

Successful results of the use of oral zinc sulphate in the treatment of a 7-year-old girl with acrodermatitis enteropathica who was previously treated from 23 months old with diiodohydroxyquinoline are reported. A more rapid and complete favourable response was obtained from the former treatment. Negative effects of the long-term treatment with oxyquinoline derivatives are analyzed and the absence of zinc sulphate intolerance manifestations is assessed. Subnormal serum and hair zinc levels as well as higher levels after fourth week of treatment were found. Hair Fe levels were also increased but serum Fe levels were decreased; the latter was explained by an interference in Fe metabolism induced by relatively high Zn doses which were administered early in the treatment. Serum Cu levels were always within normal values.

RESUMÉ

Amador, M. et al. *Traitement de l'acrodermatitis enteropathica avec sulfate de zinc par voie orale*. Rev Cub Ped 48: 1, 1976.

Le traitement de l'acrodermatitis enteropathica avec sulfate de zinc par voie orale a donné de bons résultats chez une fille âgée de 7 ans étant traitée dès les 23 mois avec iodohydroxyquinoléine. Cette thérapeutique se révèle d'une action rapide complète et favorable au malade. Les effets négatifs du traitement à long terme avec les dérivés de l'oxyquinoline sont analysés. Il n'y a pas de manifestations d'intolérance au sulfate de zinc. Il est manifeste les valeurs sous-normales du zinc dans le sérum aux cheveux ainsi qu'une élévation significative aux quatre semaines de traitement. Les concentrations de fer aux cheveux se sont également élevées, mais le fer sérique est descendu. Il s'agit d'une intolérance des doses de zinc relativement élevées dans le métabolisme du fer lesquelles ont été administrées au début du traitement. Le cuivre sérique s'est maintenu toujours normal.

РЕЗЮМЕ

Амадор М., и др. Лечение энтеропатической акродерматите при оральном введении сульфата цинка. Rev Cub Ped 48:1, 1976.

Сообщается об успешном лечении при оральном введении сульфата цинка у 7 летней девочки страдающей от энтеропатической акродерматит. Она с 23 месяцев лечилась с применением ди-Иодгидроксикинолина. Подтверждается, что с этим новым терапевтическим ведением получается благоприятный ответ. Анализировали отрицательные эффекты долгосрочного лечения при применении дериватов оксихинолина и определяется что не представляется манифестации нетолерантности к сульфату цинка. Был определен что цинк в сыворотке и в волосе представляет субнормальные значения и значительную увеличению после 4 недель лечение. Концентрации железа в волосе также увеличивались, но сывороточное железо уменьшило, что мы считаем как перемах в метаболизме железа из за доз цинка вероятно повышенных, которые вводили в начальном этапе лечения. Содержание меди в сыворотке всегда был в норме.

BIBLIOGRAFIA

1. Danbolt, N., Closs, K. Acrodermatitis enteropathica. Acta Derm-Venereol (Stockholm) 23: 127, 1942.
2. Dillaha, C. J. et al. Acrodermatitis enteropathica. JAMA 152: 509, 1953.
3. Moynahan, E. J., Barnes, P. M. Zinc deficiency and a synthetic diet for lactose intolerance. Lancet 1: 676, 1973.
4. Barnes, P. M., Moynahan, E. J. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: multiple dietary intolerance with synthetic diet. Proc R Soc Med 66: 327, 1973.
5. Moynahan, E. J. Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. Lancet 2: 399, 1974.
6. Michaelsson, G. Zinc therapy in acrodermatitis enteropathica. Acta Derm Venereol (Stockholm) 54: 377, 1974.
7. Thyresson, N. Acrodermatitis enteropathica. Report of a case healed with zinc therapy. Acta Derm Venereol (Stockholm) 54: 583, 1974.
8. Portnoy, B., Molokhia, M. Acrodermatitis enteropathica treated by zinc. Br J Dermatol 91: 701, 1974.
9. Amador, M. et al. Low hair-zinc concentrations in acrodermatitis enteropathica. Lancet 1: 1379, 1975.
10. Amador, M. et al. Valores de zinc en el pelo en una muestra no seleccionada de niños y adolescentes sanos. Rev Cub Ped 45: 351, 1973.
11. Strain, W. H. et al. Analysis of zinc levels in hair for the diagnosis of zinc deficiency in man. J Lab Clin Med 68: 244, 1966.
12. Berggren, L., Hanson, O. Treating acrodermatitis enteropathica. Lancet, 1: 52, 1966.
13. Etheridge, J. E. Jr., Stewart, G. T. Treating acrodermatitis enteropathica. Lancet 1: 261, 1966.

14. *Berggren, L., Hansson, O.* Absorption of intestinal antiseptics derived from 8-hydroxyquinolines. *Clin Pharmacol Ther* 9: 67, 1968.
15. *Strandvik, B., Zetterström, i.* Amaurosis after broxyquinoline. *Lancet* 1: 922, 1968.
16. *Kaeser, H. E., Scollo-Lavizzari, G.* Akute zerebrale störungen nach hohen dosen eines oxychinolinderivates. *Dtsch Med Wochenschr* 95: 394, 1970.
17. *Editorial (anónimo).* *Zinc Lancet* 2: 268, 1968.
18. *Sivarama Sastry, K., Sarma, P. S.* Effect of copper on growth and catalase levels of *corcyra cephalonica* St. in zinc toxicity. *Nature* 182: 533, 1958.
19. *Cox, D. H., Harris, D. L.* Effect of excess dietary zinc on iron and copper in the rat. *J Nutr* 70: 514, 1960.
20. *Magee, A.C., Matrone, G.* Studies on growth, copper metabolism and iron metabolism of rats fed high levels of zinc. *J Nutr* 72: 233, 1960.
21. *Kinnamon, K. E.* The role of iron in the copper zinc interrelationship in the rat. *J Nutr* 90: 315, 1966.

Recibido el trabajo: septiembre 12, 1975.