



Левончук Е.А., Шилова А.А., Шикалов Р.Ю. ✉

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Энтеропатический акродерматит у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 31.01.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: rostislawshikalov@gmail.com

Резюме

В статье представлен клинический случай достаточно редкого заболевания. Энтеропатический акродерматит обусловлен дефицитом цинка из-за мутации белка-переносчика и характеризуется системными поражениями кожи, нервной, иммунной систем, желудочно-кишечного тракта. Классическая триада включает дерматиты, диарею, алопецию. Приведен клинический случай энтеропатического акродерматита у младенца. Заболевание возникло после перевода ребенка на искусственное вскармливание в возрасте 1 месяца. Лечился и наблюдался у врачей-педиатров в течение 2 месяцев с различными диагнозами: аллергия, атопический дерматит, синдром Лайелла. Проводимое лечение антибиотиками и системными кортикостероидами не приводило к существенному улучшению кожного процесса. Только через 2 месяца после начала заболевания ребенок осмотрен врачами-дерматологами и был выставлен диагноз. Приведенный клинический случай показывает сложность в диагностике, что может быть обусловлено низкой информированностью врачей. Терапия цинком дала хороший эффект, однако требуются поддерживающая терапия и наблюдение за пациентами.

Ключевые слова: энтеропатический акродерматит, цинк, дети, диагностика, лечение

Levonchuk E., Shilova A., Shikalov R. ✉

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Enteropathic Acrodermatitis in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the creation of the article.

Submitted: 31.01.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: rostislawshikalov@gmail.com

Abstract

The article presents a clinical case of a rather rare disease. Enteropathic acrodermatitis is caused by zinc deficiency due to a mutation in the transport-protein and is characterized by systemic lesions of the skin, nervous system, immune system, and gastrointestinal tract. The classic triad includes dermatitis, diarrhea, and alopecia. A clinical case of the enteropathic acrodermatitis in a child is presented. The disease began immediately after the child was switched to artificial feeding at the age of 1 month. He was treated and observed by pediatricians for 2 months with a diagnoses: allergies, atopic dermatitis, Lyell's syndrome. Treatment with antibiotics and systemic corticosteroids did not lead to a significant improvement in the skin process. Only 2 months after the onset of the disease, the child was examined by dermatologists and a diagnosis was made. The presented clinical case shows the difficulty in making a diagnosis, which may be due to the low awareness of doctors. Zinc therapy had a good effect, but maintenance therapy and patient monitoring are required.

Keywords: acrodermatitis enteropathica, zinc, children, diagnosis, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Энтеропатический акродерматит, или синдром Данболта – Клосса, – редкое ауто-сомно-рецессивное системное заболевание, характеризующееся мальабсорбцией цинка из-за мутации белка-переносчика, которое поражает преимущественно детей грудного и раннего детского возраста. Клинически характеризуется классической триадой: дерматиты перианальные, периорифициальные, акральные, диарея, алопеция [1]. Болезнь иногда ошибочно диагностируют как сочетание диспепсии с различными кожными заболеваниями, что при отсутствии своевременного и правильного лечения может привести к летальному исходу.

Цинк причастен к функционированию клеток всех слоев дермы и ее придатков: кератиноцитов, клеток Лангерганса, меланоцитов, макрофагов, моноцитов, лимфоцитов, адипоцитов, волосяных фолликулов, ногтей [2–4].

В основе энтеропатического акродерматита лежит мутация гена SLC39A4, расположенного на хромосоме 8q24.3 и кодирующего молекулу-переносчика ZIP4, участвующего в регуляции и внеклеточной концентрации цинка [5].

У детей с энтеропатическим акродерматитом в результате мутации молекулы-переносчика ZIP4 нарушается всасывание цинка в тонком кишечнике [6, 7].

Заболевание, как правило, проявляется при переводе с естественного вскармливания на искусственное, так как белок-переносчик присутствует в грудном молоке и отсутствует в коровьем [8, 9], что запускает патологический механизм, связанный с дефицитом цинка [10]. Существует и приобретенная форма энтеропатического акродерматита, которая может возникнуть у взрослых, особенно у пожилых людей, и является результатом снижения потребления цинка с пищей, мальабсорбции при болезни Крона, заболеваниях почек, печени [11–13].

Заболевание начинается обычно в возрасте от 2 недель до 1,5 года при переходе на искусственное вскармливание с поражения кожи в виде гиперемированных отечных очагов и пузырьков, пузырей, импетигиозных элементов. Начальная локализация – ягодицы, промежность, гениталии, паховые складки, участки вокруг заднего прохода и всех естественных отверстий лица, кисти и стопы. Своими резкими границами, неправильными очертаниями и симметричным расположением эти поражения могут быть сходны с клинической картиной кандидоза, экземы, псориаза, стрептококкового поражения, что часто ведет к ошибочной диагностике. Заметного зуда не наблюдается, но массивные кожные поражения вызывают неприятные ощущения у маленьких детей. Типичным признаком этого заболевания является нарушение роста волос в виде истончения, обламывания, поредения.

Самыми частыми симптомами являются желудочно-кишечные расстройства, появляющиеся вслед за кожными высыпаниями или одновременно с ними. Характерны отсутствие аппетита, вздутие живота и частый жидкий зеленоватый стул со слизью, непереваженными частицами пищи и неприятным запахом. Однако у 10% пациентов стул может быть нормальным. Нарушение общего состояния сопровождается субфебрильной температурой или лихорадкой неправильного типа. В дальнейшем происходит нарушение физического и психического развития детей: задержка роста, дефицит массы тела, апатия, вялость [14–18].

Основа диагностики заболевания – это клинические проявления. Она основывается на своевременном выявлении клинической триады: типичные поражения кожи, алопеция и диарея. «Золотым стандартом» лабораторной диагностики энтеропатического дерматита является определение уровня цинка в крови, который будет ниже нормы (менее 6 мкмоль/л) [19]. Однако в некоторых случаях концентрация цинка в сыворотке крови может быть в пределах нормы при снижении его концентрации в тканях. В таком случае определяют концентрацию цинк-зависимых ферментов – щелочной фосфатазы, которая быстро реагирует на дефицит цинка [20]. Ретроспективно подтверждает диагноз эффективность терапии цинком.

Заместительная терапия цинком должна начинаться как можно раньше. Рекомендовано начинать с дозировки 3 мг/кг в сутки элементарного цинка. Клиническое улучшение наступает достаточно быстро, уже на 5–7-е сутки, до нормализации лабораторных показателей, которые необходимо контролировать каждые 3–6 месяцев [21, 22]. На пораженные участки наносятся цинксодержащие мази или пасты, антимикробные или антибактериальные, противовоспалительные средства по показаниям.

При отсутствии рациональной терапии заболевание имеет прогрессирующее течение со спонтанными короткими ремиссиями и постепенным усилением тяжести рецидивов. Нередки нарушения со стороны внутренних органов: пневмонии, увеличение печени и др. В крови большинства пациентов выявляется гипохромная

анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, диспротеинемия со снижением уровня общего белка, уменьшение уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы [13–18].

Пациенты должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением и получать поддерживающие дозы препаратов цинка, не прекращать лечение после достижения клинического эффекта.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клинический случай достаточно редкого заболевания – энтеропатического акродерматита.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая редкость дерматоза, нередкие ошибки в диагностике, приводим собственное наблюдение.

Ребенок Б., девочка, 3 мес., впервые осмотрена дерматологом в грудном отделении Минской областной детской клинической больницы 23.06.2004. Общее состояние тяжелое. Истощена, гипотрофична, адинамична, масса тела – 3800 г. Выражение лица страдальческое, голос осипший, глаза ввалившиеся, наблюдается эктропион верхних и нижних век. Беспokoйна, болезненно реагирует на малейшие прикосновения. Патологический процесс на коже носит распространенный островоспалительный характер. На лице, шее, затылке, ягодицах, внутренней поверхности бедер, в области естественных складок – множественные симметричные сквамозно-эритематозные очаги с пузырьковыми, пузырьными и пустулезными элементами. Вокруг рта, ануса, в области половых органов явления мацерации, трещины, кровавые и серозно-гнойные корочки (рис. 1).

Ногтевые пластинки на пальцах слегка утолщены, с неровной бугристой поверхностью и воспалительными изменениями околоногтевых валиков, пальцев рук и ног (рис. 2).

Живот дряблый, «лягушачий», печень на 4 см выходит из-под края реберной дуги. Стул жидкий, зловонный, зеленого цвета, от 6 до 12 раз в сутки. В легких дыхание жесткое, проводные хрипы, частота дыхания 18 в минуту. Сор-тоны приглушены, ритмичны, частота сердечных сокращений 132 в минуту. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз до $23 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево – палочкоядерные нейтрофилы до 15%. В моче белок 3,3 г/л, лейкоциты 18–20 в поле зрения. Имело место кратковременное повышение уровня трансаминаз до 100–110 ед.

Из анамнеза известно, что девочка родилась в срок от второй беременности, вторые роды, 11.03.2004, вес – 2945 г, рост – 49 см. Родители ребенка не состоят в кровном родстве, кожными болезнями не страдают.

После перевода на искусственное вскармливание в возрасте 1 месяца у ребенка появились кожные высыпания, которые были расценены как аллергия. Так как состояние прогрессивно ухудшалось, с 01.05.2004 госпитализирована сначала в районную больницу, затем переведена в реанимационное, потом – в грудное отделение Минской областной детской клинической больницы, где находилась с 11.06.2004 с диагнозом «атопический дерматит, тяжелое течение, синдром Лайелла, двухсторонняя пневмония, токсический гепатит, интерстициальный нефрит». Проводилась интенсивная терапия: гентамицин, нетромицин, ванкомицин, кетоцеф, ципринол, тиенам, ципролет; антистафилококковый гамма-глобулин, плазма, инфузионная терапия,



Рис. 1. Энтеропатический акродерматит. Перифорифициальное, перианальное поражение кожи
Fig. 1. Enteropathic acrodermatitis. Periorificial, perianal skin lesions



Рис. 2. Энтеропатический акродерматит. Воспалительное поражение стоп
Fig. 2. Enteropathic acrodermatitis. Feet inflammatory lesions



Рис. 3. Энтеропатический акродерматит. Через 5 дней после начала терапии цинком
Fig. 3. Enteropathic acrodermatitis. 5 days after starting zinc therapy

дексазон 0,6 мг/кг в сутки. Общее состояние ребенка стабилизировалось, но кожный процесс прогрессировал, диспепсические явления сохранялись, и пациентка впервые через 2 месяца после начала заболевания проконсультирована дерматологом, который установил диагноз «энтеропатический акродерматит». С 24.06.2004 назначена окись цинка в дозе 150 мг в сутки. Через 5 дней после начала терапии отмечается выраженная положительная динамика: инфильтрация и гиперемия в очагах значительно уменьшились, мокнутие практически прекратилось, трещины почти полностью эпителизировались (рис. 3).

Рекомендовано снизить дозу окиси цинка до 100, затем до 50 мг в сутки и проводить длительную поддерживающую терапию. Длительность терапии поддерживающей дозой препарата цинка определяется индивидуально, но, как правило, лечение не прекращают до периода полового созревания ввиду риска рецидива при отмене терапии.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка находилась под наблюдением врачей-педиатров, к дерматологам не обращалась, несмотря на неоднократные приглашения, и лишь в 2023 году была направлена на консультацию в Минский областной кожно-венерологический диспансер. Выяснено, что у нее периодически появлялись высыпания на лице, кистях и она принимала нерегулярно препараты цинка. На момент осмотра клинических проявлений заболевания не обнаружено. Но пациентка планировала беременность, была проинформирована о возможности обострения заболевания, необходимости проведения прегравидарной подготовки и сопроводительной терапии препаратами цинка во время беременности.

В инструкции к препаратам цинка (цинктерал, цинкорот) нет указаний на возможность их применения у младенцев. Можно рекомендовать хелатные формы, глюконат цинка, которые обладают большей биодоступностью и не раздражают желудочно-кишечный тракт. Но, даже когда нет возможности применить эти современные средства, мы должны назначить любой доступный препарат цинка для перорального применения, так как риск заболевания значительно выше, чем предполагаемый риск от лекарственного воздействия.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай позволяет напомнить о таком редком заболевании, как энтеропатический акродерматит, не только врачам-дерматологам, но и особенно врачам-педиатрам, врачам общей практики. В последнее время эти специалисты достаточно часто сами диагностируют и лечат кожные заболевания, что нередко ведет к серьезным диагностическим и терапевтическим ошибкам. Своевременная диагностика этого сложного заболевания позволяет быстро добиться хорошего клинического эффекта, избежать множества осложнений и неоправданных терапевтических мероприятий. Ведение пациентов с энтеропатическим акродерматитом представляет сложную и до конца не изученную проблему, которая требует индивидуального подхода к каждому пациенту.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gadzhimuradov M.N. Enteropathic acrodermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(6):44–49. Available at: <https://doi.org/10.17116/klinderma201716644-48>. (in Russian)
- Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S., Kawamura T. Zinc and Skin Disorders. *Nutrients*. 2018;10(2):199. doi: 10.3390/nu10020199.
- Fukada T., Yamasaki S., Nishida K. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. *J Biol Inorg Chem*. 2011;16(7):1123–34. doi: 10.1007/s00775-011-0797-4.
- Klug A. The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. *Annu Rev Biochem*. 2010;79:213–31. doi: 10.1146/annurev-biochem-010909-095056.
- Schmitt S., Küry S., Giraud M., Dréno B., Kharfi M., Bézieau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat*. 2009;30(6):926–33. doi: 10.1002/humu.20988.
- Kiechl-Kohlendorfer U., Fink F.M., Steichen-Gersdorf E. Transient symptomatic zinc deficiency in a breast-fed preterm infant. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(5):536–40. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00512.x.
- Kambe T., Fukue K., Ishida R. Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61 Suppl:S44–6. doi: 10.3177/jnsv.61.S44.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. *Atlas of Rare Diseases*. Moscow: Pediatr. 2013:237–8. (in Russian)
- Antala S., Dempski R.E. The human ZIP4 transporter has two distinct binding affinities and mediates transport of multiple transition metals. *Biochemistry*. 2012;51(5):963–73. doi: 10.1021/bi201553p.
- Korotkiy N.G., Agafonova Ye.V., Gamayunov B.N. Acrodermatitis enteropathica. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2012;7(1):66–70. (in Russian)
- Baruch D., Naga L., Driscoll M. Acrodermatitis enteropathica from zinc-deficient total parenteral nutrition. *Cutis*. 2018;101(6):450–453.
- Wiznia L.E., Bhansali S., Brinster N. Acquired acrodermatitis enteropathica due to zinc-depleted parenteral nutrition. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(4):520–523. doi: 10.1111/pde.13865.
- Samtsov V.I., Malygina V.G. Enteropathic acrodermatitis in adults. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1984;9:39. (in Russian)
- Mukhina Yu.G., Botkina A.S. Micronutrient deficiency in the baby's diet and skin condition. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011;56(4):110–7. (in Russian)
- Chistyakova I.A., Teplyuk N.P. Enteropathic acrodermatitis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1987;1:40. (in Russian)
- Ashkenazi-Hoffnung L., Bilavsky E., Amir J. Acrodermatitis enteropathica in a 9 month old infant. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(4):258.
- von Felbert V., Hunziker T. Acrodermatitis enteropathica-like skin lesions due to Crohn's disease-associated zinc deficiency. *Hautarzt*. 2010;61(11):927–9. doi: 10.1007/s00105-010-2060-2. German.
- Tatlican S., Yamangokturk B., Eren C. A diagnostic challenge: a case of acrodermatitis enteropathica without hypozincemia and with maternal milk of low zinc level. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(5):534–5. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01268.x.
- Lentze M. Congenital diseases of the gastrointestinal tract. *Georgian Med News*. 2014;230:46–53.
- Ciampo I.R.L.D., Sawamura R., Ciampo L.A.D. Acrodermatitis enteropathica: clinical manifestations and pediatric diagnosis. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(2):238–241. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;2;00010.
- Maverakis E., Fung M.A., Lynch P.J. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):116–24. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.015.
- Kornisheva V.G., Pronina Ye.V., Monakhova A.P. Colonization of the skin with yeast in case of enteropathic acrodermatitis. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2017;19(1):12–7. (in Russian)