

AKRODERMATİTİS ENTEROPATİKA

Duran Canatan* Zümrüt Uysal* Nejat Akar** Sabri Kemahlı* Şükrü Cin*
Ayten Arcasoy*

Akrodermatitis enteropatika (AE) ilk semptomları erken bebeklikte görülen, çinko (Zn) metabolizmasında otozomal resessif defekt sonucu oluşan nadir bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen olgular süt çocukluğu veya erken çocuklukta ölümle sonuçlanır.

Brandt tarafından ilk defa klinik tablonun tanımlanmasından sonra, Söderling semptomların tedavisinde insülin kullandı. Daha sonraki yıllarda anne sütünün kesilmesinden sonra semptomların başlaması nedeni ile tedavide anne sütünün önemi anlaşıldı. Hastalıktan Candida albicans sorumlu olduğu düşünülerek 1953'te Dilaha tarafından diodcquin kullanıldı. Ancak 1973 te Moynahan tek başına çinkonun tedavide yeterli olduğunu gösterdi (4,10).

Bilindiği üzere mitoz gastrointestinal, immün ve hematopoetik dckularda çok hızlıdır, gastrointestinal mukozada hücreler 48 saatte bir yenilenir. Bu nedenle çinko eksikliğinin etkileri, çinkonun protein sentezindeki önemli rolü nedeni ile, en çok bu sistemlerde görülür (2, 7). Gerçekten bir çinko eksikliği hastalığı olan AE da intestinal mukozada ki atrofi oral etkili çinko tedavisinden sonra normale döner.

AE da Zn eksikliğinin nedeni tam açıklığa kavuşmamakla beraber en çok Zn bağlayan ligand, picolinic asid veya sitrat yokluğu ve oligopeptidase eksikliği üzerinde durulmaktadır. Zn absorpsiyonunda, normalde oligopeptidler, enterositlerden salgılanan oligopeptidase enzimi ile parçalanarak Zn ile selasyon yapmaz ve Zn emilimi sağlanmaktadır. AE'da ise genetik defekt nedeni ile enterositlerden oligopeptidase salgılanamadığından oligopeptidler parçalanamamakta ve Zn ile metal selasyon yaparak Zn emilimi engellenmektedir (1,9,10,11) (Tablo 1).

* Ankara Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

** Ankara Ü. Tıp Fakültesi Moleküler Patoloji Bilim Dalı

Geliş Tarihi : 25 Mart 1992

Kabul Tarihi : 16 Ağustos 1993

Tablo I : Çinko Eksikliğinde Sorumlu Tutulan Oligopeptidase

Normal Metabolizma	AE'da Metabolizma
Protein Metabolizması	Protein Metabolizması
↓	↓
Oligopeptid	Oligopeptid
↓	↓
Oligopeptidase ile	Oligopeptidase Yokluğu
↓	↓
Hidroliz	Oligopeptid
↓	↓
Çinko ile Şelasyon yok	Çinko + Oligopeptid Şelasyonu
↓	↓
Çinko Absorbsiyonu Normal	Çinko Absorbsiyonu Bozuk

REF : 11

AE'nin en önemli semptomları : Solukluk, dermatitis, alopesi, tırnak deformitesi, blefarokonjonktivit, fotofobi gelişme geriliği, davranış değişikliği, anoreksi, aralıklı diare, kilo kaybı, yineleyen enfeksiyonlardır (7,9,10).

AE tanısında spesifik bir test yoktur. Ancak plasma veya serum, kırmızı küre, saç, idrar ve tükürük de Zn düzeylerinin düşüklüğü, anemi (demir eksikliği), alkalen fosfataz düşüklüğü, albumin düşüklüğü, serum Cu yüksekliği, esansiyel yağ asitlerinde azalma, hipogamaglobulinemi, timik hipoplazi, T cell disfonksiyonu, lenfopeni, Natural Killer (NK) aktivitesinde azalma, kemotaktik defekt, çinko absorpsiyon defekti, cilt biopsisi ve duodenal biopsi yardımcı laboratuvar testleridir (3,7,10).

AE de yüksek doz ve yaşam boyu Zn tedavisi (günlük 35—50 mg dozda) hayat kurtarıcı olmaktadır (9,10).

Klinik ve laboratuvar bulguları ile AE tanısı koyduğumuz, yüksek doz Zn tedavisine çok iyi yanıt veren iki olguyu sunmak istiyoruz.

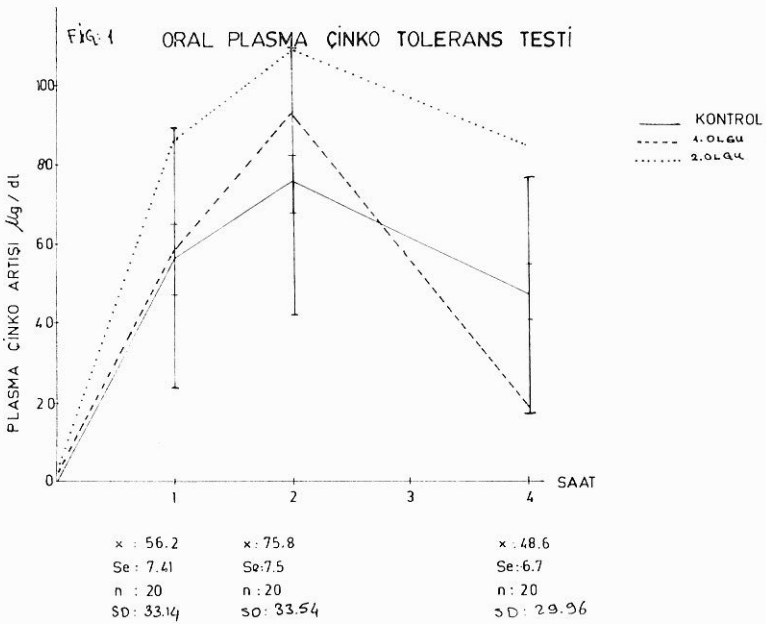
1. **OLGU G.B.** 1.5 yaşında, erkek hasta : Ağız çevresi, kulak, ense, eller, genital bölge, bacaklarda yaralar, iştahsızlık, soluk renk, ishal, gözlerde çapaklanma, gelişme geriliği yakınması ile başvurdu. Öyküden 8 aylıktan beri ishal, vücudun belli bölgelerinde yaralar, konjonktivit, 12 aylıktan sonra belirgin hale gelen gelişme geriliği ve saç dökülmesi olduğu öğrenildi.

Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu.

FİZİK İNCELEMEDE : Ağırlık : 7650 gr, Boy : 75 cm., Baş çevresi : 41 cm., Boy Yaşı : 1 yaş, Kemik Yaşı : 15 aydı.

Saçları dökük, içine kapanık, huzursuz, iletişim kurulamayan bir çocuktur. Fizik ve motor gelişme geriliği, davranış bozukluğu, konjunktivit, solukluk, ağız çevresi, ense, kulak, dirsek, eller, diz ve ayaklarda, genital bölgede, hiperemik, sulu, püstüllü ve fissürlü yaralar, bilateral ingiunal herni tesbit edildi.

LABORATUAR İNCELEMESİNDE : Tablo II de rutin laboratuvar test sonuçları görülmektedir. Tablo III de Zn sonuçları özetlendi. Plasma Zn : 20 $\mu\text{gr/ml}$., Kırmızı küre (KK) Zn : 3.75 $\mu\text{gr/dl}$., Saç Zn : 100 $\mu\text{g/gr}$ olmak üzere Zn düzeyleri önemli ölçüde düşük bulundu. Zn Absorbsiyon testi : AÇLIK : 20, 1. Saat : 76, 2. Saat : 116, 4. Saat : 36 $\mu\text{g/ml}$ olmak üzere, normale yakın bir kurb gösterdi (Fig. 1).



Şekil 1 - Oral Plasma Çinko Tolerans Testi

SD : 60 $\mu\text{g/ml}$., UDBK : 90 $\mu\text{g/ml}$., TS : % 40

Tablo IV de görüldüğü gibi monoklonal antikorlar normale göre düşük bulundu.

4 mg/kg Zn tedavisi başlanan hasta 2 ay sonra kontrole geldiğinde ağırlığının 2 kg, boyununda 3 cm. arttığı, tüm lezyonların kaybolduğu, aktif, gülümseyen bir çocuk haline geldiği görüldü. Plazma Zn : 192, KK Zn : 81 $\mu\text{g}/\text{dl}$. idi (Resim 1). Tedaviye aynı dozda devam edilerek 6 aylık kontroller ile izlenmeye karar verildi.



Olgu 1

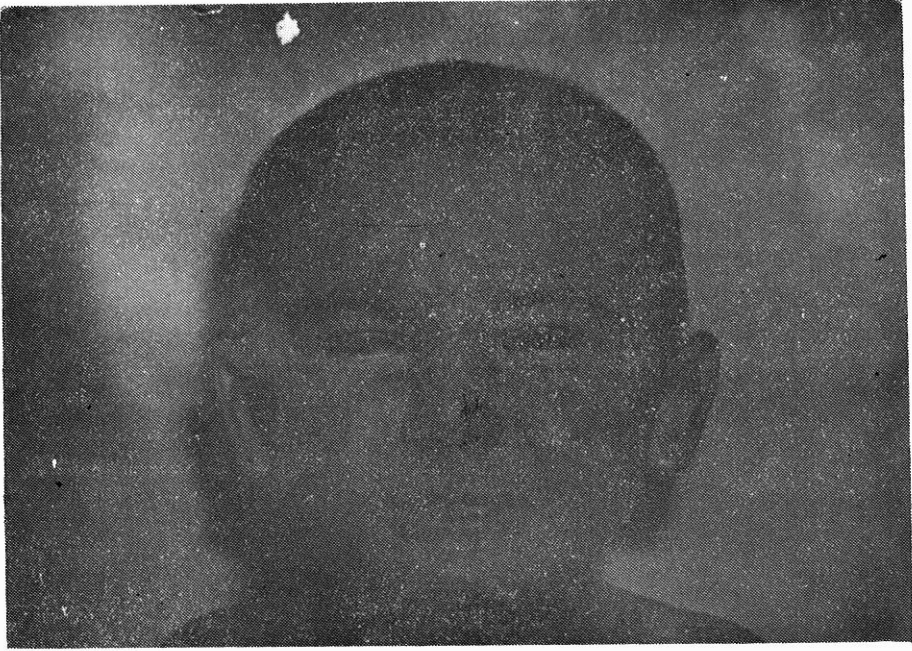
2. OLGU M.E.D. 3 yaşında erkek hasta : Gelişme geriliği, vücutta yaygın yaralar, ishal, kulak akıntısı yakınması ile başvurdu.

Öyküden 40 günlükten beri yaralar ve ishal olduğu, 6. ayda gelişmede duraklama ve yineleyen otit olduğu öğrenildi.

Özgeçmişi ve soy geçmişinde özellik yoktu.

FİZİK İNCELEMEDE : Ağırlık : 13 kg., Boy : 80 cm., Baş Çevresi : 49 cm., Boy Yaşı : 1.5 yaş, Kemik Yaşı : 6 aydı. Bu bulgularla gelişme geriliği gösteren, iletişim kurulamayan, huzursuz, irrite ve içine kapanık bir çocuktü. Başta, kulak arkası, ense, ağız çevresi, axiller, inguinal ve anal bölgede eritemli, püstüllü, skuamlı, desquame lezyonları ve bilateral perfore otiti vardı.

LABORATUAR İNCELEMESİNDE : Tablo II de rutin laboratuvar sonuçları ve Tablo III de Zn sonuçları özetlendi.



Olgu 1

Tablo II : İki Olgunun Laboratuar Sonuçları

	OLGU 1	OLGU 2
Hb (gr/dl)	10.7	11.5
Hkt (%)	35	36
KK (mm ³)	3.789.000	3.817.000
BK (mm ³)	6.000	13.500
RTK (%)	1	0.8
EOV (μ ³)	76	85
KCFT	normal	normal
BFT	normal	normal
Total protein (gr/dl)	4.5	5.8
Albumin (gr/dl)	2.0	3.8
İmmünglobulinler	normal	normal

Hb : Hemoglobin, Hkt : Hematokrit, KK : Kırmızı küre, BK : Beyaz küre, RTK : Retikülosit, EOY : Eritrosit ortalama volümü, KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri, BFT : Böbrek fonksiyon testleri.

Tablo III : İki Olgunun Çinko Sonuçları

	OLGU 1	OLGU 2	NORMAL
Plazma Zn ($\mu\text{g/ml}$)	20	48	88.5 +17.4
Kırmızı küre Zn ($\mu\text{g/dl}$)	3.75	15.15	12.1 + 1.8
Saç Zn ($\mu\text{g/gr}$)	100	73.4	192.19+12.57

SD : 16 $\mu\text{g}/\%$, UDBK : 450 $\mu\text{g}/\%$, TS : % 3.4.

Zn Abs. T. : Açlık : 48, 1. Saat : 136, 2. Saat : 164, 3. Saat : 168, 4. Saat : 136 $\mu\text{g/ml}$. olmak üzere normal kurb gösterildi (Şekil 1).



Olgu 2

Duodenal biopsi yapıldı, elektron mikroskopik incelemede : Paneth hücrelerinde Zn eksikliği için yoğun tipik pleomorfik flamantöz inklüzyon cisimcikleri görüldü.

4 mg/kg Zn başlandı (Resim 2). Hasta kontrole geldiğinde tüm lezyonların düzeldiği görüldü. Cilt lezyonları düzelmekle beraber tamamen iyileşmedi. İkinci olgu AE varyantı olarak kabul edildi.

Monoklonal antikoları Tablo IV de görüldüğü gibi NK dışında normal bulundu.

Tablo IV : İki Olgunun Monoklonal Antikor Sonuçları

Mo Ab	OLGU 1	OLGU 2	NORMAL
CD4	20.53	33.91	% 33.75 — 7.78
CD8	14.42	28.45	% 29.17 — 7.68
CD4/CD8	1.42	1.19	% 1.46 — 0.73
CD3	27.69	48	% 36.50 — 6.92
NK	14.40	7.6	% 14.50 — 8.01
E-Rozet	31	37	% 46 — 6
LBT	16	—	% 49.71 — 4.52

MoAb : Monoklonal Antikor

NK : Natural killer

LBT : Lenfosit blastik transformasyon

TARTIŞMA

AE, multisistem hastalığıdır ve klinik spektrumu geniştir. Semptomların görülmesi ve ağırlığı yaşla değişir. Hastalığın semptomları 34 yayında toplam 179 olguda gösterildiği gibi dermatitis, aralıklı diare, alopesi, kilo kaybı en önemli semptomlardır (Tablo V) (10). İki

Tablo V : Akrodermatitis Enteropatikanın Semptomları

Semptomlar	%
Dermatitis	84
Aralıklı Diare	54
Alopesi	48
Gelişme Geriliği	46
Kilo Kaybı	43
Davranış Değişikliği	39
Yineleyen Enfeksiyonlar	30
Tırnak Deformitesi	25
Bleferokonjonktivit	22
Anoreksi	15
Fotofobi	14
Solukluk	8
Nörolojik Bozukluk	3
Zayıf Görme	3

olgumuzda da bu semptomlar ön plandadır. Her yaşta dermatit, bebeklikte diare, davranış bozukluğu, anoreksi ve nörolojik bozukluklar, erken çocuklukta gelişme geriliği, alopesi, kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyon, adölesan çağda spontan remisyonlar olabilir (9,10).

Tanıda diğer laboratuvar testlerinin yanında en önemlisi enterositlerin aktif transport defektinin gösterilmesi, cilt ve duodenal biopsidir. Cilt biopsisinde; soluk, ince, keratositlerde diskerozis, mikrovessiküller, subkorneal püstül, dermal lenfositik perivasküler infiltrasyon, dermoepidermal birleşimde vakuoler değişiklik görülür. Duodenal Biopside; Işık mikroskopisinde; kısa ve küt villüsler ve lamina propria hücrelerinde karışık inflamatuvar hücre artışı görülür. Elektron mikroskopta ise; paneth hücrelerinde yoğun tipik pleomorfik filamantöz inklüzyon cisimcikleri görülür (8). Sözü edilen elektron mikroskopik değişiklikler Zn eksikliği gösteren jeofajia ve gluten enteropatisinde saptanabilir.

Klasik AE'da özellikle Zn eksikliği ve diğer bulgulara karşın varyant AE'da Zn eksikliği olmadan, yağ asitleri incelenmesi ve biopsi ile tanı konulabilir (3,4,5,6). Birinci olgumuz klinik tablosu, tüm kompartımanlarda Zn eksikliği, hücresel immünitesinin bozukluğu ve Zn tedavisine kısa sürede çok iyi yanıt vermesi nedeni ile klasik AE'ya uymaktadır. İkinci olgumuz da ise plazma ve saç çinkosu düşüklüğü yanında çinko absorpsiyon testinin normal olması, NK haricinde humoral ve hücreli immünitenin normal olmasına karşın duodenal biopsisinde paneth hücrelerinde Zn eksikliği ile uyumlu değişiklikler göstermesi nedeni ile tanıya gidildi. Bu olguda ayrıca demir eksikliği anemisi de vardı.

Ayrıntılı tanıda, kistik fibrozis, çöliak hastalığı, Netherton sendromu, biotine yanıt veren multipl karboksilaz eksikliği, kronik mukokutanöz kandidiyazis, esansiyel yağ asid eksikliği, nekrotik gezici eritem, çocukluk edinsel immün yetmezlik sendromu düşünülmelidir (10). Her iki olgumuzda klinik ve laboratuvar olarak bu hastalıklara uymuyordu.

Daha öncede belirttiğimiz gibi AE'da tek başına Zn tedavisi yeterlidir. Günlük total 35-50 mg Zn yaşam boyu yeterli olmakla beraber bazı olgularda daha yüksek doz gerekebilir. Yeterli doz Zn verilmediği takdirde pubertede gecikme olabilir, araya giren enfeksiyonlar, cerrahi işlemler, yanıklar, gebelik Zn gereksinimini artırır. Çinko tedavisi

ile klinik düzelme yanında humoral ve hücrel immünütede normale dönmektedir. Tedavi edilmeyen hastalar marasmus ve araya giren enfeksiyonlarla kaybedilir (10).

Birinci olgumuz Zn tedavisine kısa sürede klinik ve laboratuvar olarak tam yanıt verirken, ikinci olgumuz da kısmi yanıt alabildik.

Sonuç olarak, multisistem hastalığı olan AE, erken bebeklikten erişkin yaşa kadar her yaşta değişik semptomlarla ortaya çıkabilir. Etiopatogenez tam aydınlanmamakla beraber temel olay çinko eksikliğidir. Klasik AE dışında çinkonun normal olduğu, esansiyel yağ asitlerinin eksikliği ve biopsi ile tanı konan varyant AE olgularında bildirilmektedir (4,5,6).

ÖZET

Akrodermatitis enteropatika, kronik diare, gelişme geriliği, periorifisial dermatid, yineleyen enfeksiyonlar ve davranış değişikliği ile karakterize, çinko eksikliğine bağlı otozomal resessif geçen bir hastalıktır. İki akrodermatitisli olgumuzu sunduk ve hastalık hakkında son gelişmeleri tartıştık.

Anahtar Kelimeler : Akrodermatitis enteropatika, Çinko eksikliği.

SUMMARY

Acrodermatitis Enteropathica

Acrodermatitis enteropathica is a rare autosomal recessive condition of zinc deficiency characterised by chronic diarrhoea associated with failure to thrive, periorifical dermatitis, alopecia, susceptibility to infections and behavioural changes. We reported two patients with acrodermatitis and discussed recent development about the condition.

Key Words : Acrodermatitis enteropathica, Zinc deficiency.

KAYNAKLAR

1. Ackland ML Danks DM and McArdle HJ : Zinc transpor tby fibroblasts from patients with acrodermatitis enteropathica. Biological Trace Elements Research, 22 : 257-263, 1989.
2. Chan WY Rennert OM : Genetic trace metal disturbances. J. Am. College of Nutrition 4 : 39-48, 1985.
3. Cunnane SC and Krieger I : Long chain fatty acids in serum phospholipids in acrodermatitis enteropathica before and after zinc treatment : A case report. J. Am. College of Nutrition 7 : 249-250, 1988.

4. Eimes M : Acrodermatitis enteropathica with normal zinc concentrations. *Gut* 31 : 243, 1990.
5. Krieger I Evans GW and Zelkowitz PS : Zinc dependency as a cause of chronic diarrhoea in variant acrodermatitis enteropathica. *Pediatrics*, 69 : 773-777, 1982.
6. Mack D Koletzko M Cunnane S Cutz E and Griffiths A : Acrodermatitis enteropathica with normal serum zinc levels : Diagnostic value of small bowel biopsy and essential fatty acid determination. *Gut*, 30 : 1426-1429, 1989.
7. Mostafa WZ and Al-Zayer AA : Acrodermatitis enteropathica in Saudi Arabia. *International J. Dermatology*, 29 : 134-138, 1990.
8. Ortega SS Cachaza JA Tovar IV and Feijoo MF : Zinc deficiency dermatitis in parenteral nutrition : An electron-microscopic study. *Dermatologica*, 171 : 163-169, 1985.
9. Sharma NL Sharma RC Gupta KR and Sharma RP : Self limiting acrodermatitis enteropathica. A follow up study of three interrelated families. *International J. Dermatology*, 27 : 485-486, 1988.
10. Van Wouwe JP : Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica. *Eur J Pediatr*. 149 : 2-8, 1989.
11. Walling A Householder M Walling A : Acrodermatitis enteropathica. *AFP*, 151 - 154, 1989.