

Szerzett cink-hiány esete koraszülöttnben

Acquired zinc-deficiency in a premature neonate

CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.¹, FRANCZIA PÉTER DR.^{1,2}, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,3},
NAGY NIKOLETTA DR.^{1,3,4}

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika
és Gyermek Egészségügyi Központ, Szeged²

MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged³

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők közleményükben egy extrém koraszülött esetét ismertetik. A gyermek 11 hetes újszülött intenzív osztályos ápolást követően került otthonába. Egy héttel később jelentkeztek bőrtünetei: a fülon, az orron, a homlokon, az orcákon színes gombostűfejnyi, lencsényi barnás-erythaemás erodált felszínű, helyenként mézsárga színű pörkkel fedett foltok, papulák, a kezujjakon, a kézfejekon, a csuklókon, a bokákon, a lábfejekon és a lábujjakon barnás színű foltok, plakkok alakultak ki (1. ábra). Lokális antibiotikus, antiinflammatorikus, hámosító kezelés mellett egy hét alatt a tünetek kifejezetten progrediáltak. Az akrális lokalizációban feszes falú hólyagok jelentek meg, az arcon és a hajas fejbőrön lévő tünetek kiterjedése, az erozió és a pörkképződés mértéke fokozódott (2. ábra). A klinikai tünetek alapján elsődlegesen cink-hiány okozta acrodermatitis enteropathica diagnózisa merült fel, az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok ezt megerősítették. 3 mg/tskg/die dózisban cink-szulfát terápiát indítottak. A szubsztitúciós kezelés beállítását követően a klinikai tünetek igen gyors, drámai javulását észlelték, a csecsemő 10 nap elteltével tünetmentes lett (3. ábra). Az elvégzett genetikai vizsgálat kizárta a SLC39A4 gén defektusát.

Kulcsszavak:

koraszülött – cink-hiány – acrodermatitis –
cink-szubsztitúció

SUMMARY

The extremely premature male infant was born at 27th weeks' gestation, and he was exclusively breast fed. He was emitted home after 11 weeks of neonatal intensive care. There was no diarrhoea or other gastrointestinal disorder, and failure of thrive in the history of the infant. After one week, small brownish-red, eroded macules and papules with honey-yellow-coloured crusts developed on the cheeks, forehead, nose and ears, and also brown macules, plaques, and bullae appeared on his fingers, hands, wrists, ankles, feet, and toes. Despite multiple topical antibacterial and anti-inflammatory treatments with the supposed diagnosis of impetigo, a significant worsening of the clinical symptoms observed. Laboratory testing demonstrated an unusually low serum zinc level, which supported the diagnosis of acquired zinc-deficiency of prematurity. The introduction of supplementation therapy resulted in a rapid and significant improvement of the clinical symptoms within days. Molecular genetic testing did not reveal any mutation in the SLC39A4 gene, so the classic form of acrodermatitis enteropathica could be ruled out.

Key words:

premature neonate – zinc-deficiency –
acrodermatitis – zinc supplementation

Közleményünkben egy extrém koraszülött esetét ismertetjük. A fiúgyermek 27. gesztációs hétre, az édesanya II/2. terhességéből, Apgar 6/8/8 statusszal, 1100 grammal, uterus bicornisból, medencevégű fekvéssel sectio caesareaval született. Szteroid profilaxisban nem részesült. Születést követően spontán légzése nem volt kielégítő, emiatt intubálás, intratracheális sur-

factant kezelés, Neopuffos lélegeztetés történt. Az újszülött az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ Neonatális Intenzív Centrumába került felvételre. A felvételt követően jó spontán légzés miatt extubálás történt, azonban légzéstámogatást (nCPAP és nBiPAP) 40 napig, extra oxigént az inkubátortérben további 5 napig igényelt.

Levelező szerző: Csoma Zsanett Renáta dr.
e-mail: csoma.zsanett@med.u-szeged.hu



1.a ábra

A fülön, az orron, a homlokon, az orcákon és az állon színes gombostűfejnyi, lencsényi barnás-erythaemás erodált felszínű, helyenként mézsárga színű pörkkel fedett foltok és papulák láthatóak



1.b ábra

A csuklókon, kézujjakon és kézfejekken barna színű, elmosódott határú, szabálytalan alakú foltok



1.c ábra

A bokákon és a lábfejekken barna színű foltok, papulák és plakkok

Osztályos ápolásának 4. napján véres székletürítés, epés reziduum, emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek jelentkeztek, az elvégzett hasi UH vizsgálat necrotizáló enterocolitis maradványtüneteit írta le, emiatt teljes parenterális táplálás, antibiotikus és inraevénás immunglobulin kezelés indult. Javuló klinikai állapot és normalizálódó gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek mellett enterális táplálása 15 nap elteltével indult újra elementáris tápszerrel, majd saját anyatejjel. Anaemia miatt három alkalommal részesült vörösvértest transzfúzióban.

Szívzörejének hátterében a kardiológiai szakvizsgálat záródoban lévő ductus arteriosust, hypertrophiás szívizomzatot véleményezett. Szemészeti szakvizsgálat retinopathiát nem igazolt. Az agyi UH vizsgálat, a hallásvizsgálat és az újszülöttkori anyagcsere-szűrővizsgálatok kóros eltérést nem mutattak.

A gyermek 11 hetes újszülött intenzív osztályos ápolást követően került otthonába. Per os vas-és folsavpótlás, hypophosphataemia miatt foszforpótlás, besűrűsödött epe szindróma miatt ursodeoxycholsav, valamint C-, D- és K-vitamin kezelés történt.

Egy héttel később jelentkeztek bőrtünetei: a fülön, az orron, a homlokon, az orcákon színes gombostűfejnyi, lencsényi barnás-erythaemás erodált felszínű, helyenként mézsárga színű pörkkel fedett foltok, papulák, a kézujjakon, a kézfejekken, a csuklókon, a bokákon, a lábfejekken és a lábujjakon barna színű foltok, plakkok alakultak ki (*1.a, b, c ábra*). Gyermekgyógyászati szakrendeléseken bakteriális infekció, impetigo lehetősége merült fel, azonban a lokális, majd a szisztémás antibiotikus és helyi antiflogisztikus, hámosító kezelése mellett a tünetek kifejezetten progrediáltak. Az akrális lokalizációban feszes falú hólyagok jelentek meg, az arcon és a hajas fejbőrön lévő tünetek kiterjedése, az erozió és a pörkképződés mértéke fokozódott (*2.a, b, c ábra*). Gyermekbőrgyógyászati szakvizsgálat során a klinikai tünetek alapján elsődlegesen cink-hiány okozta acrodermatitis enteropathica diagnózisa merült fel, az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok ezt megerősítették (szérum cink szint: 4,8 μmol/l). 3 mg/tskg/die dózisban cink-szulfát terápiát indítottunk. A



2.a ábra

A bőrtünetek kifejezett progressziója észlelhető: az orcákon és az állon konfluáló, erodált felszínű, pörkkel fedett plakkok láthatóak



2. b, c ábra

A kézujjakon, a kézfejekken, a lábujjakon és a lábfejekken hólyagképződés, erosio, lemezes hámlás figyelhető meg

szubsztitúciós kezelés beállítását követően a klinikai tünetek igen gyors, drámai javulását észleltük, a csecsemő 10 nap elteltével tünetmentes lett; kontroll laboratóriumi vizsgálatok során a cink-szint normál tartományba került (14,2 $\mu\text{mol/l}$) (3. a, b, c ábra).

Az SZTE Orvosi Genetikai intézetében genetikai vizsgálat történt acrodermatitis enteropathica irányában. A betegnél genomi DNS-ből végeztük el az acrodermatitis enteropathica háttérben álló gén, az SLC39A4 kódoló szakaszainak és az azokkal határos intronális szakaszok direkt szekvenálását. Az SLC39A4 gén vizsgált szakaszain és az azokkal határos intronális szakaszokon genetikai vizsgálatunk során három misz-szensz polimorfizmust azonosítottunk (rs2281838, rs1871533, rs1871534), mutációnak imponáló genetikai variáns nem igazolódott.

Megbeszélés

Az acodermatitis enteropathica diagnózist Danbolt és Closs vezette be 1942-ben (1), azonban közel 30 év telt el, amíg a betegség háttérben fennálló cink kóroki szerepe igazoló-



3. a, b, c ábra

A cink pótlást követően teljes gyógyulás észlelhető

dott, a betegség genetikai háttérét pedig 2003-ban sikerült azonosítani. A kórkép igen ritka (prevalencia: 1:500000), autoszomális recesszív öröklésmentet mutat; a cink felszívódás zavarát a főleg a duodenum és a jejunum enterocytában, valamint a vesében expresszáldó SLC39A gén által kódolt Zip4 cink transzporter fehérje genetikai defetusa idézi elő (8q24.3 locus) (2). A cink a szervezet számára nélkülözhetetlen, esszenciális nyomelem, közel 1000 metallo-enzim al-

kotórésze. A szervezetünkben lévő cink mennyisége 2-3 g, ennek mintegy 6%-a található meg a bőrben. A szervezet nem tud nagy mennyiségű cinket raktározni, a raktárak viszonylag gyorsan kimerülnek. A napi cink szükséglet gyermekek számára 2-11 mg, felnőttek számára 8-11 mg. Számos biológiai funkcióval rendelkezik: kardinális szerepet játszik a DNS, az RNS, a fehérje, a szénhidrát és a vitamin anyagcsere szabályozásában, a sejtproliferáció és differenciálódás szabályozásában, a szöveti regeneráció, a sebgyógyulás folyamatában, nélkülözhetetlen az immunrendszer működéséhez, antiinflammatorikus, antioxidáns, membránstabilizáló hatással is rendelkezik (3-9).

Míg a klasszikus, veleszületett cinkhiány szerencsére igen ritka betegség, addig szerzett formája lényegesen gyakrabban fordul elő, egyes felmérések szerint a fejlődő országok lakosságának közel egyharmadát sújtja (a 6 hónapos és 5 éves kor közötti populáció halálozásának hátterében 4,4 %-ban a cink hiány áll). A szerzett cink hiány hátterében állhat a megnövekedett igény (terhesség, szoptatás, koraszülöttek), csökkent bevitel (malnutrició, alkoholizmus, vegetarianizmus, étkezési zavarok, elhúzódo parenterális táplálás), csökkent enterális felszívódással járó betegségek (gyulladásos bélbetegségek, coeliakia, krónikus hasmenés, enterális bypass műtétek, krónikus pancreatitis, cystás fibrosis, gyógyszer indukálta enteropathia), fokozott veszteséggel járó állapotok (fertőzés, égés, generalizált exfoliatív dermatitisek, malignus betegségek, krónikus veseelégtelenség, krónikus májbetegségek, bizonyos gyógyszerek hatása) (7, 10-15).

A terhesség során a cink transzplacentáris aktív transzportjának köszönhetően a magzat keringésében magasabb a cink koncentrációja, mint az anyai keringésben. Egy 32 hetes magzatban a cink összes mennyisége 35 mg, ennek értéke terminus környékén már 65 mg.

A koraszülöttek különösen veszélyeztetettek a cink hiány kialakulása szempontjából. Ebben több tényező játszik szerepet: a raktározott cink mennyisége alacsony (a cink raktárak feltöltődése a terhesség harmadik trimeszterében történik), a cink intesztinális felszívódása csökkent (enterocolitis), a koraszülött és alacsony születési súlyú csecsemők felgyorsult növekedése fokozott cink igényt von maga után. A cinkhiány kialakulása szempontjából jelentős rizikófaktor az elhúzódo parenterális táplálás is. Koraszülöttekben gyakori szövödmény az enterocolitis, ebben a kórállapotban egyrészt csökkent a cink felszívódása, másrészt fokozott a cink veszteség is. Necrotizáló enterocolitisben teljes parenterális táplálás szükséges, ilyenkor nagyon fontos a megfelelő cink szupplementációról gondoskodni. Napi cink igény újszülöttekben 0,6-7,5 $\mu\text{mol/kg/die}$ (16-18).

Akár veleszületett, akár szerzett formáról van szó, a klinikai tünetek igen jellegzetesek: dermatitis, hasmenés, alopecia triász képében jelentkeznek. Veleszületett formában a panaszok már röviddel a születést követően, illetve anyatejes táplálás esetén elválasztás után lépnek fel (az anyatej és a tehéntej cink tartalma megegyező, azonban az anyatejben lévő cink biohasznosulása lényegesen jobb). A bőrtünetek típusosan a végtagok acralis részén, a nagy ízületek extensor felszínén és periorificiálisan (szem, orr, száj, anogenitális régió környéke) jelentkeznek, erythaemás, hámló, gyakran

psoriasiform, pörkkel fedett, putsulosus, erozív, időnként vesiculobullusos jelenségeket mutató plakkok formájában, emellett chelitis angularis, stomatitis, később körömelterések, onycholysis, barázdák, paronychia, onychodystrophia is kialakulhatnak. A haj gyérül, kivilágosodik, elvékonyodik, alopecia alakulhat ki. Természetesen a bőr, bőrfüggelékek érintettségén kívül számos más szerv, szervrendszer érintettség is kialakulhat. Photophobia, blepharitis, conjunctivitis, cornea dystrophia, cataracta, anaemia, renyhe sebgyógyulási hajlam, étvágytalanság, hypogeusia, hyposmia, hypogonadismus, a súlyos immundeficiencia miatt szekunder infekciók alakulhatnak ki. Krónikus cink hiány esetén a szomatikus és mentális fejlődés zavara, neuropszichiátriai eltérések jönnek létre. A veleszületett forma kezelés nélkül akár rövid idő alatt letális lehet (11, 16, 19-21).

A diagnózis felállításában fontos a szérum cink szint meghatározás elvégzése (normál szint felnőttekben: 6,7–18,4 $\mu\text{mol/l}$, újszülöttekben 9,2–13,8 $\mu\text{mol/l}$), az esetek 30 %-ában azonban az érték nem informatív, normál szérum cink szint mellett is manifeszt klinikai tünetek lehetnek jelen. Az esetek jelentős részében az alkalikus foszfatáz (cink-dependens enzim) csökkent szintje is megfigyelhető, illetve a cink szállítását végző albumin szint meghatározás is lényeges. Speciális vizsgálatok, úgy mint a réz-cink szuperoxid dizmutáz, lymphocyt-5'-nukleotidáz, vvt metallothionein meghatározása is szóba jöhet a diagnózis felállítása során (7, 11, 16, 19).

A szövettani kép nem specifikus, hasonló az egyéb hiányállapotokban kialakult (pellagra, necrolyticus migrátoros erythema) dermatitisben látottakhoz: hyperkeratosis, parakeratosis, acantholysis, necroticus keratinocyták, intraepidermális hólyagképződés, spongiosis, a papilláris dermis oedemája, perivascularis lymphocytás infiltráció, tágult és kanyargós lefutású kapillárisok figyelhetőek meg (11, 16, 19-21). Differenciál diagnosztikai szempontból seborrhoeás dermatitis, atópiás dermatitis, psoriasis, impetigo, mycotikus infekció, epidermolysis bullosa, pellagra, glucagonoma szindróma, pseudoglucagonoma szindróma, kongenitalis periorificiális és palmoplantaris keratoderma jön szóba elsődlegesen. (16, 20, 21)

A kórkép kezelésében legfontosabb az azonnali cink pótlás biztosítása. A kezelés leggyakrabban cink-szulfát készítmény, ritkábban cink-acetát, cink-gluconát, cink-aminosav kelátok formájában történik. A szubsztitúciós kezelés beállítását követően a klinikai tünetek igen gyors, drámai javulását észlelhetjük, már néhány nap alatt szignifikánsan csökken mind a hasmenés mértéke, mind a bőrtünetek kiterjedése, megelőzve a szérum cink szint normalizálódását. A teljes gyógyulás általában 2-4 hét alatt következik be. A napi dózist individuálisan kell meghatározni, ez általában 1-3 mg/tskg elemi cinket jelent. Veleszületett cink-hiányban a szubsztitúciós kezelést egész életen át kell folytatni, 3-6 havonta szükséges a szérum cink szint ellenőrzése (7, 11, 16, 20, 21).

Érdekeség, hogy a veleszületett és szerzett cink-hiány mellett számos anyagcsere betegségben, így aminosav anyagcsere zavarokban, organikus aciduriákban, az ureaciklus zavarokban, az esszenciális zsírsavszintézis zavarokban, biotinodáz-

deficienciában, esszenciális aminosav és zsírsav, valamint biotin hiánnyal járó állapotokban, phenylketonuriában, Hartnup-betegségben is klinikailag teljesen hasonló, acrodermatitis-szerű tünetek kialakulását észlelhetjük (főleg az elágazó láncú aminosavak veleszületett vagy diétás megszüntetéséből származó hiánya vezet a tünetek kialakulásához) (22–33).

Köszönetnyilvánítás

Dr. Csoma Zsanett Renáta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János kutatási ösztöndíjában részesül (2015–2018).

IRODALOM

- Danbolt N., Closs J.: Acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol.* (1942) 23127-169.
- Schmitt S., Kury S., Giraud M. és mtsai.: An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat.* (2009) 30 (6), 926-933.
- Bibi N. Y., Cohen A. D.: Zinc in skin pathology and care. *J Dermatolog Treat.* (2006) 17 (4), 205-210.
- Brocard A., Dreno B.: Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) 25 (10), 1146-1152.
- Prasad A. S.: Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* (2008) 14 (5-6), 353-357.
- Bae Y. S., Hill N. D., Bibi Y. és mtsai.: Innovative uses for zinc in dermatology. *Dermatol Clin.* (2010) 28 (3), 587-597.
- Kumar P., Lal N. R., Mondal A. K. és mtsai.: Zinc and skin: a brief summary. *Dermatol Online J.* (2012) 18 (3), 1
- Marklova E.: Microelements and inherited metabolic diseases. *Acta Medica (Hradec Kralove).* (2002) 45 (4), 129-133.
- Prasad A. S.: Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr.* (2009) 28 (3), 257-265.
- Strumia R.: Dermatologic signs in patients with eating disorders. *Am J Clin Dermatol.* (2005) 6 (3), 165-173.
- Gehrig K. A., Dinulos J. G.: Acrodermatitis due to nutritional deficiency. *Curr Opin Pediatr.* (2010) 22 (1), 107-112.
- Crone J., Huber W. D., Eichler I. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica-like eruption as the presenting sign of cystic fibrosis—case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* (2002) 161 (9), 475-478.
- Kim S. T., Kang J. S., Baek J. W. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica with anorexia nervosa. *J Dermatol.* (2010) 37 (8), 726-729.
- Cunha S. F., Goncalves G. A., Marchini J. S. és mtsai.: Acrodermatitis due to zinc deficiency after combined vertical gastropasty with jejunoileal bypass: case report. *Sao Paulo Med J.* (2012) 130 (5), 330-335.
- Atzori L., Pinna A. L., Mantovani L. és mtsai.: Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 year observational survey of the dermatology department—Cagliari University (Italy). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26 (11), 1424-1430.
- Neonatal and Infant Dermatology. (Eds: Eichenfield L. F., Frieden I. J., Zaenglein A. and Mathes E.) 3rd ed. Elsevier (2015)
- Terrin G., Berni C. R., Di Chiara M. és mtsai.: Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate. *Nutrients.* (2015) 7 (12), 10427-10446.
- Castillo-Duran C., Weisstaub G.: Zinc supplementation and growth of the fetus and low birth weight infant. *J Nutr.* (2003) 133 (5 Suppl 1), 1494S-1497S.
- Thrash B., Patel M., Shah K. R. és mtsai.: Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 68 (2), 211-233.
- Perafan-Riveros C., Franca L. F., Alves A. C. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* (2002) 19 (5), 426-431.
- Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. (Eds: Paller A. S. and Mancini A. J.) 4th ed. Saunders (2011).
- Tabanlıoglu D., Ersoy-Evans S., Karaduman A.: Acrodermatitis enteropathica-like eruption in metabolic disorders: acrodermatitis dysmetabolica is proposed as a better term. *Pediatr Dermatol.* (2009) 26 (2), 150-154.
- Pascual J. C., Matarredona J., Mut J.: Acrodermatitis enteropathica-like dermatosis associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Dermatol.* (2007) 24 (4), 394-396.
- Kim S. K., Hwang J. S., Kang H. Y. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica-like dermatosis associated with combined deficiency of zinc and amino acids. *Int J Dermatol.* (2009) 48 (8), 909-910.
- Samady J. A., Schwartz R. A., Shih L. Y. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica-like eruption in an infant with nonketotic hyperglycinemia. *J Dermatol.* (2000) 27 (9), 604-608.
- Pascual J. C., Matarredona J., Mut J.: Acrodermatitis enteropathica-like dermatosis associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Dermatol.* (2007) 24 (4), 394-396.
- De Raeve L., De Meirleir L., Ramet J. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica-like cutaneous lesions in organic aciduria. *J Pediatr.* (1994) 124 (3), 416-420.
- Howard R., Frieden I. J., Crawford D. és mtsai.: Methylmalonic acidemia, cobalamin C type, presenting with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol.* (1997) 133 (12), 1563-1566.
- Bosch A. M., Sillevius Smitt J. H., Van Gennip A. H. és mtsai.: Iatrogenic isolated isoleucine deficiency as the cause of an acrodermatitis enteropathica-like syndrome. *Br J Dermatol.* (1998) 139 (3), 488-491.
- Ozturk Y.: Acrodermatitis enteropathica-like syndrome secondary to branched-chain amino acid deficiency in inborn errors of metabolism. *Pediatr Dermatol.* (2008) 25 (3), 415-4170.
- Lee J. Y., Chang S. E., Suh C. W. és mtsai.: A case of acrodermatitis enteropathica-like dermatosis caused by ornithine transcarbamylase deficiency. *J Am Acad Dermatol.* (2002) 46 (6), 965-967.
- Tain Y. L., Huang S. C., Hung F. C. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica-like eruption during treatment of maple syrup urine disease: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* (1996) 37 (5), 357-360.
- Giacoia G. P., Berry G. T.: Acrodermatitis enteropathica-like syndrome secondary to isoleucine deficiency during treatment of maple syrup urine disease. *Am J Dis Child.* (1993) 147 (9), 954-956.

Érkezett: 2017. 12. 27.

Közlésre elfogadva: 2018. 01. 03.