

گزارش یک مورد آکرودرماتیت انتروپاتیکا با سطح سرمی نرمال روی

فرخ راد^۱، رکسانا یغمایی^۲

۱- استادیار گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسؤول) تلفن: ۰۸۷۱-۳۲۸۵۹۱۳ dr_farokh_rad@yahoo.com

۲- استادیار گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

چکیده

زمینه و هدف: آکرودرماتیت انتروپاتیکا یک بیماری نادر ژنتیک می‌باشد که بصورت اتوزوم مغلوب انتقال می‌یابد. میزان روی سرم در این بیماران معمولاً پایین می‌باشد ولی در موارد نادرتری سطح سرمی روی نرمال گزارش شده است. علائم مهم بالینی این بیماری ضایعات پوستی، بخصوص در نواحی پره اوریفیسیمال و همچنین اندامها، به همراه ریزش مو و اسهال می‌باشد که این سه علامت فقط در ۲۰٪ موارد همراه یکدیگر دیده می‌شوند. علائم دیگر بیماری تغییرات خلقی و رفتاری، اختلال رشد، استعداد ابتلا به عفونتهای مختلف، تغییرات ناخن و تأخیر در بهبودی زخم‌ها می‌باشد.

معرفی بیمار: بیمار یک دختر بچه ۱۱ ماهه مبتلا به آکرودرماتیت انتروپاتیکا با سطح سرمی نرمال روی بود که در بیمارستان بعثت ویزیت گردید. از ۴ ماه قبل ضایعات اریتماتو، اروزیون و کراست در نواحی دور دهان و پره‌آنال و باسن، ژنیتال و اندام‌ها آشکار شد. بیمار دارای سابقه بیقراری و بندرت اسهال بوده است. آزمایشات روتین و سطح سرمی روی بیمار نرمال بود. بیمار با تشخیص بالینی آکرودرماتیت انتروپاتیکا تحت درمان با سولفات روی خورکی قرار گرفت که بعد از دو هفته ضایعات پوستی بهبودی یافتند.

نتیجه‌گیری: تشخیص آکرودرماتیت انتروپاتیکا بطور معمول بر اساس علائم بالینی می‌باشد و این تشخیص با سطح سرمی پایین روی تأیید می‌گردد. ولی در موارد نادری که سطح سرمی روی نرمال است و علائم بالینی به نفع این بیماری است درمان آزمایشی با روی در مدت کوتاه می‌تواند سبب بهبودی بیمار و تأییدکننده تشخیص باشد.

کلیدواژه‌ها: آکرودرماتیت انتروپاتیکا، روی، ضایعات پوستی

وصول مقاله: ۸۹/۴/۱۰ اصلاحیه نهایی: ۸۹/۵/۷ پذیرش مقاله: ۸۹/۵/۱۸

مقدمه

این بیماری برای اولین بار توسط برانت (Brandt) توصیف شد و سپس در سال ۱۹۴۳ دانبولت (Danbolt) و کلوس (Closs) این بیماری را آکرودرماتیت انتروپاتیکا نامیدند (۳).

تظاهرات اصلی بالینی شامل درماتیت، اسهال و ریزش مو می‌باشد که این علائم ممکن است همیشه با هم در یک بیمار وجود نداشته باشد. تغییرات رفتاری و خلقی، اختلال در رشد، تغییرات ظاهری ناخن، استعداد ابتلا به عفونت و تأخیر در التیام زخم از علائم دیگر این

آکرودرماتیت انتروپاتیکا بیماری نادری است که منشأ ژنتیک دارد و انتقال آن بصورت اتوزوم مغلوب می‌باشد. وجود عنصر روی برای فعالیتهای سیستم ایمنی، رشد، تولید مثل و فعالیتهای آنتی اکسیدانی ضروری است. کمبود روی ممکن است از طریق ژنتیک و یا بصورت اکتسابی رخ دهد که در هر صورت علائم بالینی بیماری یکسان می‌باشد. معمولاً عنوان آکرودرماتیت انتروپاتیکا به نوع ژنتیک این بیماری اطلاق می‌گردد (۱ و ۲).

است (۱۱). در صورتی که این بیماران درمان نشوند پیش آگهی آنها بسیار بد بوده و مرگ در عرض مدت ۴ الی ۵ سال رخ خواهد داد (۱۲).

معرفی بیمار

بیمار یک دختر بچه ۱۱ ماهه بود که به علت ضایعات پوستی در بیمارستان بعثت ویزیت گردید. از ۴ ماه قبل ضایعات اریتماتو و کراسته ابتدا در نواحی دور دهان و پره آنال بیمار پیدا شد و سپس این ضایعات در نواحی ژنیتال، باسن، ساق‌ها، پاها و دستها به وجود آمد. بیمار سابقه بیقراری و به ندرت اسهال را نیز داشت. قبل از مراجعه به بیمارستان بیمار تحت درمان با سفالکسین خوراکی برای مدت ده روز بوده است. سپس بیمار در زمانهای مختلف از استروئیدهای موضعی مانند هیدروکورتیزون و تریامسینولون و بتامتازون استفاده کرده، ولی هیچگونه بهبودی حاصل نشده بود و ضایعات پوست وسیع تر شده بودند. بیمار حاصل زایمان طبیعی بوده و منحصراً با شیر مادر تغذیه می‌شد. پدر و مادر با یکدیگر نسبت فامیلی و سابقه بیماری‌های پوستی نداشتند. در معاینه بالینی بیمار بیقرار بود. وزن بیمار ۹/۷ کیلوگرم (۵۰-۸۵ percentile) و قد بیمار ۷۲ سانتیمتر (۵۰-۱۵ percentile) بود. در معاینه بالینی ضایعات پوستی بیمار به صورت پلاک‌های اریتماتو و در بعضی مناطق به همراه اروزیون و کراسته بوده و این ضایعات در نواحی دور دهان، پره آنال، ژنیتال، باسن، ساق‌ها، پاها و دستها مشاهده گردید (تصاویر ۳، ۴ و ۴). از نظر تشخیص‌های افتراقی، ضایعات بیمار شبیه به ضایعات زرد زخم و اگزمای عفونی شده بود ولی با توجه به سیر بیماری و عدم پاسخ درمانی به آنتی بیوتیک خوراکی و استروئیدهای موضعی تشخیص‌های فوق رد شدند. در

بیماری هستند. بلوغ دیررس و هیپوگنادیسم ممکن است در پسرهایی که بمدت طولانی دارای کمبود روی باشند رخ دهد. ضایعات پوستی می‌تواند بصورت پلاک‌های اریتماتو پوسته‌دار شبیه به پلاک‌های پسوریاسیس و اگزما و یا ضایعات کراسته و همچنین بصورت تاول، پوستول و اروزیون است که انتشار ضایعات پوست معمولاً در نواحی پره اوریفیسال و آکرال می‌باشد. آزمایش هیستوپاتولوژی ضایعات پوست این بیماران غیر اختصاصی بوده و شامل پاراکراتوز، آکانتوز، کاهش و یا از بین رفتن لایه گرانولار، ادم بین سلولی، هیپرپلازی پسوریاسیفورم اپیدرم و نکرولیز سلول‌های کراتینوسیت می‌باشد که این علائم غیر اختصاصی بوده و نمی‌تواند منجر به تشخیص نهایی گردد (۶-۴ و ۲).

به طور طبیعی ۲۷ تا ۶۵ درصد روی غذا در افراد سالم از طریق روده کوچک جذب می‌شود ولی در بیماران آکرودرماتیت انتروپاتیکی میزان جذب روی به ۲ تا ۳ درصد می‌رسد که سبب کاهش سطح سرمی روی در بیماران کلاسیک آکرودرماتیت انتروپاتیکی می‌گردد (۸ و ۷). در بیماران کلاسیک آکرودرماتیت انتروپاتیکی پایین بودن سطح سرمی روی بعلاوه کاهش جذب روی در روده کوچک می‌باشد (۷ و ۶). علل دیگر بروز این بیماری می‌تواند بعلاوه کمبود روی در شیر مادر و همچنین تغذیه کودکان پره‌ترم از راه وریدی باشد. موارد نادری از این بیماری با سطح سرمی نرمال روی گزارش شده است که بروز بیماری در این موارد می‌تواند بعلاوه کاهش تراوش روی در بافت‌ها باشد (۸-۱۰). تشخیص بیماران آکرودرماتیت انتروپاتیکی با سطح سرمی نرمال روی بر اساس وجود علائم بالینی تپیک این بیماری و پاسخ سریع درمانی با مصرف روی

اطراف دهان، اطراف مقعد و ناحیه ژنیتال رخ می دهد و الگوی انتشار ضایعات پوست در بیمار ما نیز به همین صورت بود، لذا از نظر بالینی بیمار با تشخیص احتمالی آکرودرماتیت انتروپتیکا تحت درمان آزمایشی با روی به میزان 2mg/kg در روز قرار گرفت. دو هفته پس از مصرف روی تمام علائم بیمار برطرف گردید (تصاویر ۶،۵ و ۷).

بررسی آزمایشگاهی، نتایج آزمایشات LFT, Cr, BUN, FBS, CBC نرمال بود. سطح سرمی روی بیمار نیز در محدوده نرمال قرار داشت ($67\ \mu\text{g/dl}$).

بیوپسی پوست انجام گردید که یافته های هیستوپاتولوژی غیر اختصاصی بوده و نشان دهنده تشخیص احتمالی درماتیت مزمن بود.

با توجه به اینکه در آکرودرماتیت انتروپتیکا ضایعات پوستی بیشتر در نواحی پره اوریفیسیال یعنی



تصاویر ۱ و ۲: ضایعات پوستی در نواحی پره اوریفیسیال و ساق پاها



تصاویر ۳ و ۴: ضایعات اریتماتو و کراسته در نواحی ساق پاها و باسن به همراه اروزبون



تصاویر ۶، ۵ و ۷: بهبودی ضایعات پوستی بیمار دو هفته پس از درمان با سولفات روی

بحث

است که به صورت اتوزوم مغلوب یا sex linked منتقل می‌شود. نوع سوم در کودکان پره ترمی که تحت درمان تغذیه وریدی فاقد روی، به مدت طولانی می‌باشند، دیده می‌شود (۱۰).

در انسان دو گروه ژن ZNT(SLC30A) و ZIP (SLC39A) برای حمل روی شناخته شده‌اند که نقش آنها در هموستاز روی متضاد هم می‌باشند (۱۳). در نوع کلاسیک آکرودرماتیت انتروپتیکا، ژن معیوب SLC39A4 می‌باشد. این ژن مسؤؤل کدگذاری حامل روی (zip4) است. Zip4 به میزان زیاد روی انتروسیت‌ها

عنوان آکرودرماتیت انتروپتیکا برای تمام بیمارانی که مبتلا به درماتیت وابسته به کمبود روی هستند استفاده شده است ولی باید فقط به انواع ارثی بیماری اطلاق گردد (۱). سه علامت مهم بیماری درماتیت، اسهال و ریزش مو هستند ولی وجود این سه علامت به طور همزمان فقط در ۲۰٪ بیماران دیده می‌شود (۲).

کمبود روی در کودکانی که به سه نوع تقسیم می‌شود: نوع اول یا نوع کلاسیک که به علت نقص ذاتی در جذب روی از روده می‌باشد و به صورت اتوزوم مغلوب منتقل می‌شود. نوع دوم به علت کمبود روی در شیر مادر

بیان می‌شود و سبب جذب روی غذا در روده کوچک می‌گردد (۱۴).

بیمار ما مبتلا به نوع دوم آکرودرماتیت انتروپتیکا است زیرا منحصراً با شیر مادر تغذیه می‌شد و با درمان بیمار با سولفات روی خوراکی ضایعات بیمار بهبودی یافتند. در این نوع با وجود اینکه سطح سرمی روی مادر نرمال است، میزان روی در شیر مادر پایین است.

به نظر می‌رسد این نوع آکرودرماتیت انتروپتیکا به علت وجود یک نوع ناهنجاری در لیگاند متصل شونده به روی در شیر مادر باشد که در نتیجه ترشح روی در شیر مادر کم می‌شود (۱۵).

آکرودرماتیت انتروپتیکا معمولاً از روی ضایعات پوستی و سایر علائم بالینی تشخیص داده می‌شود که این تشخیص با یافتن میزان پایین روی در سرم تایید می‌گردد. پایین بودن سطح روی برای تشخیص این بیماری شرط لازم نیست، زیرا فقط ۱۰ درصد کل روی بدن در پلاسما بوده و حدود ۷۵ درصد متصل به آلبومین می‌باشد (۱۶). علاوه بر این در کسانی که دارای آکرودرماتیت انتروپتیکا هستند و سطح سرمی روی آنها نرمال است، ممکن است که روی به صورت ترکیب شیمیایی غیر متحرک در بافتها تجمع یابد و یا ترشح روی در بافت مختل گردد، که در این صورت این عنصر نمی‌تواند در اعمال متابولیک مورد استفاده قرار گیرد (۱۱).

از نظر آزمایشگاهی راه‌های تشخیصی دیگر مانند اندازه‌گیری میزان روی در مو و بیوپسی از روده کوچک و تعیین میزان اسیدهای چرب ضروری و آلکالین فسفاتاز پیشنهاد شده است ولی این آزمایشات از دقت کافی برخوردار نیستند و حتی می‌توانند

گمراه‌کننده باشند (۵). زیرا با وجود بیماری ممکن است که میزان روی مو و یافته‌های پاتولوژیک با میکروسکوپ معمولی و میزان آلکالین فسفاتاز نیز نرمال بوده و یا میزان تغییرات در این آزمایشات با علائم بالینی بیماری همخوانی نداشته باشد (۵ و ۴).

یافته‌های آزمایش هیستوپاتولوژی ضایعات پوست در این بیماری غیر اختصاصی می‌باشد و نمی‌تواند منجر به تشخیص قطعی گردد (۱۴ و ۱۳ و ۲).

سطح نرمال روی $60 \mu\text{g/dl}$ تا $121 \mu\text{g/dl}$ می‌باشد (۵). در بیمار ما سطح سرمی روی $67 \mu\text{g/dl}$ بود که در محدوده طبیعی قرار داشت. برای درمان این بیماری عنصر روی به مقدار $2-3 \text{ mg/kg}$ در روز تجویز می‌گردد (۱۷ و ۱۳). در صورتی که این بیماران درمان نشوند، علاوه بر علائم پوستی و گوارشی، تأخیر در رشد، اختلالات خلقی و جنسی و استعداد ابتلا به عفونت، احتمال مرگ این بیماران در عرض مدت ۴ تا ۵ سال بسیار زیاد خواهد بود (۱۲ و ۶-۴ و ۲).

نتیجه‌گیری

برای تشخیص آکرودرماتیت انتروپتیکا ضایعات پوستی به همراه سایر علائم بالینی دارای اهمیت ویژه‌ای می‌باشند. در صورت وجود ضایعات پره اوریفیس‌یال به همراه سطح سرمی نرمال روی، درمان آزمایشی با روی توصیه می‌شود و متعاقب آن بر طرف شدن ضایعات پوستی می‌تواند تاییدکننده تشخیص این بیماری باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از خانواده بیمار معرفی شده که همکاری لازم را با نویسنده مقاله داشته‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

Refernces

1. Neldner KH. Acrodermatitis enteropathica and other zinc deficiency disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, editors, Fitzpatrick: dermatology in General Medicine .6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003: 1412-8.
2. Kaur S, Thami GP, Kanwar AJ. Acrodermatitis enteropathica in a full-term breast-fed infant. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 631-3.
3. Danbolt N, Closs K. Acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol* 1943; 23: 128-43.
4. D Mack, B Koletzko, S Cunnane, E Cutz, and A Griffiths. Acrodermatitis enteropathica with normal serum zinc levels: diagnostic value of small bowel biopsy and essential fatty acid determination. *Gut* 1989; 30: 1426-1429.
5. Kyung II Oh, Jung Hee Kim, Ji Eun Lee, Dae Hyun Lim and Byong Kwan Son. A case of acquired acrodermatitis enteropathica with a normal serum zinc level but a low level in the hair. *Korean Journal of Pediatrics* 2007; 50: 209-212.
6. Kil MS, Park JH, Her Y, Chun BM, Kim CW, Kim SS. A case of transient acrodermatitis enteropathica with a normal serum zinc level localized on the anogenital area. *Korea J Dermatol* 2009; 47: 1314-1317.
7. Sandstorm B, Cederblad A, Lindblad BS, Lonnerdal B. Acrodermatitis enteropathica. Zinc metabolism, copper status, and immune function. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 980-5.
8. Weismann K, Hoe S, Sorensen SS. Zinc absorption in patients suffering from acrodermatitis enteropathica and in normal adult, assessed by whole-body counting techniques. *Br J Dermatol* 1979; 101: 573-9.
9. Garretts M, Molokhia M. Acrodermatitis enteropathica without hypozincemia. *J Pediatr* 1977; 91: 492-4.
10. Sharma NL, Sharma RC, Gupta KR, Sharma RP, Mahajan VK. Hypozincemia in infancy. *Indian J Dermatol Venereology Leprol* 1985; 51: 256-60.
11. Krieger J, Evans GW, Zelkowitz PS. Zinc deficiency as a cause of chronic diarrhea in variant acrodermatitis enteropathica. *Pediatrics* 1982; 69: 773-7.
12. Weismann K, Hoe S, Knudsen L, Sorensen SS. Zinc absorption in patients suffering from acrodermatitis enteropathica and in normal adults assessed by whole body counting techniques. *Br J Dermatol* 1979; 101: 573-9.
13. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, and et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 116-24.
14. Maverakis E, Lynch PS, Fazel N. Acrodermatitis enteropathica. *Dermatol Online J* 2007; 13: 11.
15. Zimmerman AW, Hambidge M, Lepo ML, Greenberg RD, Stover ML, Casey CE. Acrodermatitis in breast fed premature infants: evidence for a defect of mammary zinc secretion. *Pediatrics* 1982; 69: 176-83.
16. Krebs NF, Hambidge M. Trace elements. In: Walker WA, Watkins JB, Duggan C, editors. *Nutrition in pediatrics*. 3rd ed. Hamilton: BC Decker Inc, 2003; 92-3.
17. Chue CD, Rajpar SF, Bhat J. An acrodermatitis enteropathica-like eruption secondary to acquired zinc deficiency in an exclusively breast-fed premature infant. *Int J Dermatol* 2008; 47: 372-3.