

## "ACRODERMATITIS ENTEROPATICA" \*

Dr. Juan Di Prisco \*\*

Dra. María de J. Fariñez Meneses \* \* \*

La oportunidad de observar un caso de esta interesante afección nos permite, además de señalarlo, hacer algunas consideraciones sobre las más recientes hipótesis etiopatogénicas.

M. S. V., de diez años de edad, natural de Cumaná, Estado Sucre. sexo femenino. Ingresó por primera vez al Servicio en septiembre de 1964 por presentar erupción eritematocostrosa de cabeza, cara y cuello, pérdida acentuada de cabello y alteraciones tróficas de uñas.

Refiere la madre que después de un embarazo bastante molesto, el parto fue aparentemente distócico, naciendo la niña con acentuada cianosis. A la edad de un año aparecieron lesiones cutáneas cuyas características no se precisan bien y que fueron tomadas como de naturaleza piógena. Durante todo este período se presentan diarreas frecuentes seguidas de períodos de marcada constipación.

En los primeros meses de vida la alimentación fue mixta y luego sólo lactancia artificial.

A su ingreso, presenta acentuadas lesiones eritematocostrosas de cara y cuello donde se ven también muchas cicatrices ligeramente atróficas. La pérdida de cabello es importante especialmente en la región frontoparietal. El pelo que existe tiene un aspecto sucio, untuoso, con escamas adheridas y es pobre y fino. Las mucosas están afectadas. Sobre todo la lengua y la mucosa de las mejillas, en la vecindad de las comisuras, se encuentran cubiertas de una capa blanquecina que se desprende fácilmente con el frote. Además hay fisuras, y tanto en las comisuras como en los labios y piel vecina se aprecian lesiones escamocostrosas. El borde libre de los párpados se encuentra edematizado y costroso. Las uñas se encuentran alteradas con perionixis y marcada destrucción y alteración de las láminas ungueales.

---

\* Hospital Universitario de Caracas e Instituto de Medicina Experimental. U. C. V  
\*\* Profesor Titular de Clínica Dermatológica y Sifilográfica de la U.C.V.  
\*\*\* Residente del Servicio de Dermatología (Hospital Universitario de Caracas) y cursante de Post-Grado en Dermatología.

Intelectualmente no se aprecia déficit alguno. La niña es pálida y delgada.

Los exámenes complementarios mostraron presencia de *Candida Albicans* en las mucosas, pero no en heces ni en las lesiones cutáneas. Salvo una discreta anemia microcítica, hipocrómica, no se señalan modificaciones de las pruebas de laboratorio.

El examen histológico mostró áreas de atrofia alternadas con zonas de acantosis y focos de licuefacción de la basal con proceso inflamatorio de linfocitos, histiocitos, plasmocitos y fibroblastos perianexial y formando pequeños granulomas en dermis media.

Se instala tratamiento con Diodoquin, a la dosis de 415 miligramos al día, desapareciendo las lesiones activas, recuperando el cabello, pero persistiendo las lesiones ungueales y las cicatrices de la cara. Hasta el 8 de agosto de 1966 permanece asintomática. En esta fecha presenta dos evacuaciones diarreicas y lesiones papulocostrosas de la espalda.

Reingresa entonces al Servicio para control médico. Los datos de laboratorio de rutina se muestran normales, incluyendo electroforesis de proteínas. Las pruebas de absorción intestinal mostraron : xilosa, 750 miligramos en 460 de orina; absorción de grasas : 44 por ciento en dos horas, 9.7 por ciento a las cuatro horas, 7.1 por ciento a las seis horas, cifras éstas compatibles con la normalidad. Vitamina B<sub>12</sub>., con una cifra de 12.4 por ciento. Clínicamente presenta lesiones eritematosas en dorso de la nariz, mentón y regiones ciliares. Lesiones papulocostrosas de pabellones auriculares que asietan sobre fondo eritematoso. En ambos conductos auditivos hay lesiones similares con formaciones blanquecinas, puntiformes, exudativas. En cuero cabelludo lesiones eritematodescamativas en placas alopécicas. Disminución de la abertura palpebral con congestión de conjuntiva palpebral y lagrimeo. En la cara las cicatrices ya señaladas anteriormente. Poliadenopatías generalizadas. Las uñas se encuentran alteradas. Hay desprendimiento de algunas láminas y acentuada hiperqueratosis ungueal en casi todos los otros dedos.

Entre los dos ingresos, la madre refiere que sufrió de neumonía, otitis en varias ocasiones, bronquitis en mayo de 1965 y pérdida de cabello. Se aconseja no alterar tratamiento de diodoquin y se aumenta la dosis a 630 mgrs. al día.

En resumen, se trata de una afección que comienza a la edad de tres meses y que se caracteriza por crisis de diarrea periódica, lesiones eritematocostrosas de la cara y alrededor de los orificios naturales, alopecia, blefaritis, onicopatías, lesiones de la mucosa bucal con presencia de *Candida Albicans* y que cede a la medicación iodoquinolínica.

## COMENTARIOS

Fueron Niels Danbolt y Karl Closs <sup>1</sup> quienes en 1942, en Suecia, describieron con el nombre de Acrodermatitis enteropática, una afección de carácter familiar, que comienza en la infancia, que se desarrolla completamente a la edad de un año y que se caracteriza por lesiones vesicopustulosas, costrosas, eritematosas de la cara, pies, manos, periorificiales, blefaritis, paquioniquia con onicodistrofias, alopecia y crisis diarreicas. A esto se añade frecuentemente la presencia de glositis, modificaciones pondoestaturales y déficit intelectual. En 1948, Danbolt <sup>2</sup> presenta dos casos más de la enfermedad.

Sin embargo, ya antes de las comunicaciones de Danbolt, habían sido descritas ciertas formas atípicas de Epidermolisis ampollar o de Moniliasis generalizada por varios autores, entre los cuales se cita a Wende <sup>3</sup>, Guy <sup>4</sup>, MacLeod <sup>5</sup>, Hopkins <sup>6</sup>, Schultz <sup>7</sup> y Baird <sup>8</sup>. Hathausen 1937 <sup>10</sup> presenta un caso ante la Sociedad Dermatológica Danesa vinculable a la Acrodermatitis enteropática, según Dilaha. Brandt <sup>9</sup> ofrece en 1936 la descripción exhaustiva de cuatro casos de "dermatitis en niños con trastornos del estado general y de la absorción intestinal", la cual fue clasificada como Acrodermatitis continua de Hallopeau con ocurrencia familiar. Pero es con las publicaciones de Danbolt de 1942 <sup>1</sup> y 1948 <sup>2</sup> que la entidad se perfila con todas las características que la individualizan y le dan autonomía. Ya Brandt <sup>9</sup> considera que la causa de la enfermedad es la deficiencia en la leche materna de un elemento alimenticio todavía desconocido. La misma conclusión sirve a Danbolt <sup>2</sup> como explicación patogénica de la entidad. En 1953 aparece la primera publicación norteamericana suscrita por Dilaha, Lorincz y Aavik <sup>10</sup>, donde hacen una revisión de la literatura hasta la fecha, completando la cifra de veinte casos. Actualizan la clínica de la enfermedad y lo que constituye la contribución más significativa, introducen el Diodoquin en la terapéutica con notable éxito. Esta droga ya había sido usada por Scholomovitz. En este trabajo se anota que en una revisión de cuarenta casos que hace Baird de Moniliasis sistémica, encuentra sólo tres vinculables con la Acrodermatitis enteropática.

En 1955, Bloom y Sobel <sup>11</sup> insisten en la eficacia del Diodoquin en el tratamiento de la Acrodermatitis enteropática, refiriendo tres casos. En 1956 vuelve Danbolt <sup>12</sup> a publicar dos nuevos casos de la enfermedad tratados exitosamente con Diodoquin. Uno de ellos curó clínicamente por completo bajo el tratamiento. El segundo caso, un niño de ocho meses de edad, de estado general miserable, a pesar de que reaccionó favorablemente de las lesiones cutáneas y del resto de la sintomatología, murió a consecuencia de una neumonía doble. Termina Danbolt diciendo que "esta enfermedad parece depender de una predisposición congénita a un extenso proceso inflamatorio intestinal subagudo, que conduce a

una función intestinal deficiente. El efecto extraordinariamente favorable de un desinfectante intestinal no absorbible (Diodoquín) depende probablemente de su acción farmacodinámica sobre el proceso inflamatorio de la pared del intestino. Este medicamento no sólo resta la capacidad absorbiva del intestino (como lo indican el aumento de peso y de desarrollo), sino que también activa un factor intrínseco que probablemente juega una parte en el mantenimiento de la capacidad de resistencia de la piel y en el crecimiento del pelo".

En 1956, Vedder <sup>13</sup> presenta cinco casos de una misma familia con las siguientes características: alopecia, fotofobia, erupción vesiculopustulosa en orificios naturales, paquioniquia, placas blanquecinas en lengua y en mucosa bucal con halitosis. Hay anorexia, apatía, retardo en el crecimiento. El resultado terapéutico con Diodoquín fue excelente. Piper <sup>14</sup>, en 1957, publica un caso en adulto. Gruper y colaboradores <sup>15</sup> citan el primer caso francés tratado exitosamente con Direxoide. HodgsonJones <sup>16</sup> publica el caso de un niño que, sano al nacimiento, presenta a las seis semanas una erupción vesico-ampollar en la frente, cuello y nalgas. No responde al tratamiento de impétigo, y el proceso sigue hasta la edad de tres años, cuando aparece una erupción psoriasiforme, diarrea y buena respuesta al tratamiento con Diodoquín.

Witurore <sup>17</sup> publica el caso de un niño de nueve meses que con dermatitis generalizada cura con Nistatina.

Sulzberger y Bear <sup>18</sup>, al referirse a esta entidad, no aclaran ni el papel de la *Candida* ni el efecto favorable del Diodoquín.

Homez y Pachano, en Maracaibo (Venezuela), publican en 1960 <sup>19</sup> la observación de seis casos en dos familias donde es notable el parentesco de los padres.

Wells y Winkelman <sup>20</sup> presentan seis casos variando de ampollas a placas verrugosas en orificios naturales con diarrea, alopecia, glositis paquioniquia, fotofobia, conjuntivitis, distrofia ungueal e irritabilidad emocional. Insisten que en el 65 por ciento de los casos reportados hubo incidencia familiar, comienzo insidioso entre tres meses y diez años con promedio de nueve meses. La evolución es mala hasta la aparición del Diodoquín, que cambia notablemente el pronóstico de la enfermedad. No encuentran explicación al mecanismo terapéutico de esta droga.

Portray y Marsden, en 1961 <sup>21</sup>, publican el caso de una niña de nueve meses que presenta desde la edad de cinco meses erupción pustulocostrosa en orificios naturales, muslos y piernas. Ampollas flácidas en los genitales, alopecia y paquioniquia. Tratamiento con Diodoquín por 17 días sin resultado, a la dosis de 200 mgrs. diarios, se aumenta a 400 miligramos diarios y luego a 600, con desaparición de la erupción. Se

aumenta a 900 mgrs. al día y se deja al fin una dosis de mantenimiento de 800 mgrs. al día.

Son los trabajos de Moynahan, que comienzan a dar luz acerca de una posible explicación patogénica de la enfermedad. Este autor publica en 1962 <sup>22</sup> el caso de una niña de un año y seis meses con un cuadro de Acrodermatitis enteropática tratada y curada con Diodoquín a la dosis de 300 mgrs. cada ocho horas y luego 400 mgrs. cada seis horas. La mucosa intestinal muestra al estudio histoquímico una marcada disminución de la actividad de la dehidrogenasa succínica. Al año siguiente, el mismo autor, en colaboración con Johnson <sup>23</sup>, estudia más detenidamente el caso anteriormente presentado desde el punto de vista de la histoquímica enzimática intestinal y confirma que hay una evidente disminución de la actividad de la dehidrogenasa succínica con una mucosa normal morfológicamente. Llama la atención que en la Enf. celiaca hay atrofia de las vellosidades intestinales. Lindström publica en 1963 <sup>24</sup> el caso de un adulto que desde la edad de año y medio presenta lesiones cutáneas. Dos hermanos del paciente murieron del mismo proceso a la edad de 12 y 14 años. La madre murió de esclerosis múltiple y un tío materno fue mongoloide. A la edad de dos años, el paciente estuvo hospitalizado con el diagnóstico de Acrodermatitis continua de Hallopeau. Uno de los hermanos del paciente es presentado por Brandt en 1936. El paciente mismo fue presentado en 1952 como Epidermolisis ampollar. La enfermedad cursó con alternativas de mejoría y recaída hasta los veinte años en que fue aceptado al servicio militar por estar en período de remisión. A los seis meses presenta una recaída, y es en 1958 cuando ocurre la alopecia que no se había manifestado antes. En esta oportunidad, el tratamiento con esteroides resulta ineficaz. Aparece un tic nervioso y el estado general se hace más grave. El examen neurológico no da nada de importancia, pero hay inteligencia por debajo de lo normal. Se inicia tratamiento con Diodoquín a la dosis de 2.000 mgrs. al día con recuperación total. Se suspende la medicación y reaparecen los síntomas. Se comienza entonces tratamiento con yoduro de potasio a dosis equivalentes en iodo a la cantidad de Diodoquín que se le administraba, pero el resultado es malo. Se reinicia Diodoquín con evidente recuperación total.

Olle Hansson, de la Universidad de Upsala, Suecia <sup>25</sup>, publica en 1963 un artículo presentando dos casos de la enfermedad. Hace un recuento bibliográfico en relación con la patogenia. Recuerda la hipótesis de Brandt acerca de algún principio existente en la leche materna, así como la posible confusión de este cuadro bajo otras denominaciones y con caracteres de atipia. Recuerda así mismo, los trabajos enzimáticos con técnicas histoquímicas de Moynahan y colaboradores, que concluyen con la posibilidad de que "puede haber un defecto enzimático en la mucosa intestinal, y como consecuencia, probablemente una substancia pro-

teínica no es fraccionada en sus aminoácidos de lo que resulta la absorción de una sustancia tóxica la cual es responsable de las manifestaciones cutáneas".

Hansson recuerda también los trabajos de Haskins & Luttermoser sobre la absorción de Vioformo o Diodoquin y su presencia en la orina de conejos encontrándose bajo la forma libre y conjugada. Esta última como esteres del ácido sulfúrico y del ácido glucorónico. Los estudios llevados a cabo por Hansson en un paciente con Acrodermatitis enteropática y en tres sujetos normales, muestran que los halógenos sustituidos 8-OH quinolinas son absorbibles en cantidades medibles en el hombre. En vista de esto, propone la siguiente hipótesis con respecto a la patogenia de la enfermedad y a la acción de los halógenos sustituidos 8-OH quinolinas. Sugiere que la enfermedad sea debida a una alteración del metabolismo del triptofano. Por una falla enzimática resultaría la producción de un metabolito de efectos tóxicos para el intestino y para la piel. La configuración química de este metabolito sería similar a la del halógeno sustituido 8-OH quinolina que actuaría por un mecanismo de competencia y prevendría el efecto tóxico. Sin embargo, la ingestión de 900 mgrs. de L-triptofano no fue suficiente para provocar recaída en un paciente libre de síntomas. Ya Danbolt <sup>1</sup>, en 1942, señaló la posibilidad del trastorno del triptofano debido al aumento de la indicanuria. Según este autor, 2.600 mgrs. de L-triptofano a un niño, ocasionó fotofobia, congestión de narices y párpados, manchas eritematosas en comisuras bucales y en la parte posterior del cuello. Al sexto día esto había desaparecido. El indol fue positivo en la orina, y al segundo día de la ingestión hubo indicanuria aumentada. Hansson señala que la leche materna contiene menos cantidad de triptofano que la leche de vaca, lo que podría explicar el efecto favorable de la lactancia materna. La mejoría espontánea de la pubertad podría ser explicada por una influencia hormonal que pudiera interferir con el sistema enzimático.

Danbolt <sup>26</sup> publica en 1964 la observación de una paciente de 17 años que viene siguiendo desde la edad de dos años. Recientemente la paciente desarrolló un bocio, lo que se interpreta como resultado de la absorción iódica. Se sustituyó el producto iodoxyquinolínico por un similar privado de iodo, metil-cloroxyquinolina, obteniéndose una reducción de la cifra del PB1 de 30 a 15 ug/100 ml.

## RESUMEN

Se presenta un caso de Acrodermatitis enteropática. Se hace una revisión bibliográfica acerca de la patogenia de la enfermedad y de la efectividad terapéutica del iodoquinolina y se informa acerca de los tra-

bajos que sugieren la hipótesis de que se trate de un defecto del metabolismo del triptofano.

## SUMMARY

A case of Acrodermatitis Enterepathica is presented. Bibliographic review is made concerning patogenic and terapeutical efectiviness of iodoxyquinolina. A recent hypotesis about a possible defect of triptofane metabolism (Hansson-hypotesis) is presented.

## BIBLIOGRAFIA

1. Danbolt, N., Closs, K.: Acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm. Venereol.* 23:127, 1942.
2. Danbolt, N.: Acrodermatitis enteropathica. Report of two additional cases. *Acta Derm. Venereol.* 28:532, 1948.
3. Wende, G. W.: Epidermolysis Bullosa Hereditaria. *J. Cutan, and Genito-Urinary Diseases.* 20:537-547, 1902.
4. Guy, W. H.: Epidermolysis Bullosa. *Arch. Dermat. & Syph.* 15:30-42, 1927.
5. MacLeod, J. M. H.: Skin Diseases Due to Monilia and other Yest-Like Fungi. *Brit. J. Dermat.* 42:549, 1930.
6. Hopkins, J. G.: Moniliasis and Monilids. *Arch. Dermat. & Syph.* 25:599-653. 1932.
7. Schultz, F. W.: Systemic Trush in Childhood. *J. A. M. A.* 105:650-653, 1935.
8. Baird, K. H.: Unusual Syndrome Associated with Candida Albicans Infections. *Pediatrics.* 4:730-734, 1949.
9. Brandt, T.: Dermatitis in Children with Disturbances of the General Condition and the Absorption of Food Elements. *Acta Dermat-Venereol.* 17:513546, 1936.
10. Dilaha, C. J., Lorincz, A. L., and Aavik, O. R.: Acrodermatitis enteropathica. Review of the Literature and report of a case successfully treated with Diodoquin, *J. A. M. A.* 152:509-512, 1953.
11. Bloom, D., and Sobel, N.: Acrodermatitis enteropathica successfully treated with Diodoquin. *J. Invest. Dermat.* 24:167-177.
12. Danbolt, N.: Acrodermatitis enteropathica. *Acta Dermat. Venereol.* 36:257271, 1956.
13. Vedder, S. J., and Griems, S.: Acrodermatitis enteropathica in five Siblings *J. Pediatric* 48:212-219, 1956.
14. Piper, E. L.: Acrodermatitis enteropathica in adult. *Arch. Dermat.* 76:221, 1957.
15. Grupper, Ch. Attal., C., Metais, V.: Acrodermatitis enteropathica. *Bull. Soc. Franc. Derm.* 63:448-449, 1956. *ibid.* 64:14-15, 1957.
16. Hodgson-Jones, I. S.: *Brit. J. Dermat.* 67:222-224, 1955.
17. Whiturore, Ch. W.: *Arch. of Dermat.* 79:594, 1959.
18. Sulzberger, M., Mear, R.: *The Year Book of Dermatology*, 1954-55.

19. Homez Chacín, Jorge y Pachano, R.: Nota preliminar sobre Acrodermatitis Enteropática (64 Jornada Nacional de Puericultura y Pediatría). Arch. Venezolanos de Puericultura y Pediatría 23:(75-76:137-144), 1960.
20. Wells, B., Winkelman, R. K.: Arch. of Dermat. 84:40-52, 1961.
21. Portray, Y. and Marsden, C.: Arch. -of Dermat. 83:420-424, 1961.
22. Moynahan, E. J.: Acrodermatitis enteropathica. Proc. R. Soc. Med. 55:240, 1962.
23. Moynahan, E. J., Johanson, F. R. and McMinn, R. M. H.: Acrodermatitis enteropathica. Demonstration of possible Intestinal Enzyme Defect. Proc. R. Soc. Med. 56:300, 1963.
24. Lindström, Börje: Familial Acrodermatitis Enteropathica in a Adult. Act. Dermat. Venereol. 43:522, 1963.
25. Hansson, Olle: Acrodermatitis Enteropathica, Acta Dermat. Venereol. 43:465, 1963.
26. Danbolt, N.: Acrodermatitis Enteropathica. Hautarzt 15:25-29, 1964, in Bear and Kopf. Year Book of Dermatology, pg. 311, 1964-65.