

Défi ce Sintomático Transitório de Zinco: A Propósito de um Caso Clínico

Transient Symptomatic Zinc Deficiency: A Case Report

Tiago Milheiro Silva, Rita Machado, Ana Isabel Cordeiro

Acta Pediatr Port 2018;49:181-4

DOI: 10.21069/APP.2018.10616

Resumo

O défi ce de zinco no lactente pode ocorrer por aumento das necessidades ou diminuição do aporte. A deficiência sintomática transitória de zinco resulta de uma alteração no transportador de zinco a nível da glândula mamária, conduzindo a níveis reduzidos de zinco no leite materno. Lactentes sob aleitamento materno exclusivo apresentam, nestes casos, um défi ce de aporte. As manifestações clínicas clássicas de défi ce de zinco traduzem-se por lesões cutâneas acrais e periorificiais, alopecia e diarreia, sendo indistinguíveis de outras causas de défi ce de zinco. Verifica-se, contudo, uma remissão das manifestações após o início de diversificação alimentar. O diagnóstico precoce e início de suplementação com zinco adquirem um papel fulcral na prevenção de alterações por défi ce de zinco a longo prazo.

Palavras-chave: Aleitamento Materno; Diagnóstico Diferencial; Estado Nutricional; Lactente; Zinco/deficiência

Abstract

Zinc deficiency in infants may occur because of increased demand or reduced supply. Transient symptomatic zinc deficiency results from abnormally low zinc transport within the mammary gland, leading to reduced levels of zinc in the maternal milk. In such cases, exclusively breastfed infants have insufficient supply. The classic clinical manifestations of transient zinc deficiency are acral and periorificial skin lesions, alopecia and diarrhoea, and are indistinguishable from other causes of zinc deficiency. However, symptoms disappear after food diversification. Early diagnosis and zinc supplementation have an important role in preventing long-term changes associated with zinc deficiency.

Keywords: Breast Feeding; Diagnosis, Differential; Infant; Zinc/deficiency

Introdução

Para além da acrodermatite enteropática,¹ a carência de zinco no lactente pode ocorrer por aumento das necessidades, como ocorre nos prematuros,² ou por diminuição de aporte, como ocorre na alteração da excreção de zinco no leite materno em crianças sob aleitamento materno

exclusivo.³ A deficiência sintomática transitória de zinco, ou hipozinquemia tipo 2, é uma entidade que surge normalmente em lactentes até aos 6 meses de idade, especialmente em prematuros, sob aleitamento materno exclusivo.² Enquanto a acrodermatite enteropática apresenta uma incidência de 1:500 000 crianças, estima-se que cerca de 20% da população mundial apresenta défi ce de zinco (1% - 3% em países desenvolvidos).⁴ A incidência de sintomas clínicos em lactentes não está estabelecida, sendo que a maioria da literatura publicada se resume a relatos de casos isolados. A maior série publicada inclui 18 crianças num período de três anos.⁴ Apresenta-se o caso clínico de uma lactente com o diagnóstico de deficiência sintomática transitória de zinco após evidência de níveis reduzidos de zinco no leite materno.

Caso Clínico

Lactente do sexo feminino, com 5 meses de idade, recorreu ao serviço de urgência por lesões eritemato-descamativas simétricas, distribuídas pela região perianal, cefálica e malar, com dois meses de evolução, sendo reportado um agravamento progressivo e aparecimento de dejeções diarreicas, febre e otorreia. O parto fora eutócico, às 35 semanas, com peso ao nascimento de 2050 g (percentil 10 para idade gestacional, segundo as curvas de Fenton).

Departamento de Pediatria Médica, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Correspondência

Tiago Milheiro Silva

tiago.milheiro.silva@gmail.com

Departamento de Pediatria Médica, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal

Recebido: 05/01/2017 | Aceite: 26/09/2017

Encontrava-se sob aleitamento materno exclusivo desde o nascimento. No serviço de urgência estava irritada, apresentando lesões simétricas eritemato-descamativas de todo o couro cabeludo e face, com algumas zonas exsudativas (Fig. 1), lesões eritematosas perineais (Fig. 2), edema, calor e rubor do pavilhão auricular esquerdo compatível com celulite, exsudado purulento do canal auricular esquerdo e zonas de alopecia.

Analiticamente revelou hemoglobina 10,3 g/L (valores de referência 11,1-14,1 g/L), leucócitos $14,8 \times 10^9$ células/L (valores de referência 4,5-11 $\times 10^9$ células/L), plaquetas 398×10^9 células/L (valores de referência 150-450 $\times 10^9$ células/L), fosfatase alcalina 44 U/L (valores de referência 48-406 U/L). Foi internada para antibioterapia endovenosa com flucloxacilina (150 mg/kg/dia). Nos dias seguintes assistiu-se a melhoria dos sinais inflamatórios do pavilhão auricular, com apirexia mantida, mantendo-se, no entanto, as lesões descamativas cefálicas e perianais, dejeções diarreicas e irritabilidade. Observou-se também o aparecimento de lesões eritemato-descamativas peri-ungueais. Dada a suspeita clínica de acrodermatite enteropática (presença de alo-



Figura 1. Lesões cutâneas eritemato-descamativas da face no primeiro dia de internamento.



Figura 2. Lesões perineais no primeiro dia de internamento.

pecia, alterações cutâneas acrais e periorificais e diarreia), foi efetuado o doseamento do zinco plasmático no lactente (35 $\mu\text{g}/\text{dL}$; valores de referência 50-114 $\mu\text{g}/\text{dL}$), no leite materno (0,2 mg/L; valores de referência 0,75-4 mg/L) e plasmático materno (70 $\mu\text{g}/\text{dL}$; valores de referência 50-114 $\mu\text{g}/\text{dL}$), confirmando-se o défice de zinco como provável causa da acrodermatite. Foi instituído tratamento ao lactente com acetato de zinco oral (25 mg/dia), tendo-se assistido ao desaparecimento das manifestações clínicas durante o mês seguinte. As lesões cutâneas melhoraram substancialmente nos dois primeiros dias e desapareceram no espaço de duas semanas. A criança cumpriu terapêutica durante três meses, tendo iniciado alimentação complementar aos 6 meses de idade. Neste período, por apresentar valores séricos de zinco normais (81 $\mu\text{g}/\text{dL}$; valores de referência 50-114 $\mu\text{g}/\text{dL}$), suspendeu o tratamento com acetato de zinco, permanecendo sem evidência de novas lesões cutâneas. Os doseamentos de zinco nos diversos fluidos, a regressão da sintomatologia com a terapêutica substitutiva e a normalização da zinquemia no lactente confirmaram o diagnóstico de deficiência sintomática transitória de zinco por défice de aporte / alteração da excreção de zinco no leite materno.

Discussão

Os níveis de zinco são estreitamente regulados por duas famílias de transportadores com funções opostas - ZnT (SCL30) e Zip (SCL39) -, expressas preferencialmente em diferentes locais. A proteína transportadora ZnT1 é expressa no intestino delgado, onde o seu papel é a transferência de zinco dos enterócitos para a corrente sanguínea.⁵ A proteína transportadora ZnT2 é, por sua vez, altamente expressa na glândula mamária, daí o seu papel primordial na regulação dos níveis de zinco no leite humano.³ A proteína Zip4 é expressa preferencialmente a nível dos enterócitos, tendo como função a absorção de zinco do intestino delgado, através de uma via intracelular.⁶

O aporte recomendado de zinco diário varia com a idade, sendo o aporte diário recomendado para lactentes dos 0-6 meses de 2 mg/dia.⁷ A concentração de zinco no leite materno diminui rapidamente no período pós-parto, de 4 mg/L às duas semanas para 1,2 mg/L aos seis meses.⁸

Para além da acrodermatite enteropática, resultante de um defeito no gene codificador da Zip4 (SCL39A4),⁹ as manifestações de défice de zinco podem ocorrer em lactentes sob aleitamento materno exclusivo, nos quais os valores de zinco no leite são inferiores às necessidades diárias

decorrentes da diminuição da secreção de zinco para o leite (classicamente associada a mutações da proteína *ZnT2*).² As manifestações clínicas de défice de zinco são mais frequentes em casos de prematuridade e muito baixo peso ao nascer (26 casos descritos na maior revisão efetuada),¹⁰ nos quais a combinação de reservas reduzidas³ e o aumento das necessidades metabólicas de zinco² contribuem para a maior suscetibilidade a estados de deficiência.

A tríade de lesões cutâneas acrais e periorificiais, alopecia e diarreia é característica da carência de zinco, estando presente independentemente da causa primária.¹¹ No caso descrito, foi a presença desta tríade que motivou o doseamento dos valores séricos de zinco no bebé.

Na ausência de tratamento, o curso da deficiência de zinco é crónico e intermitente, podendo surgir como manifestações tardias o atraso de crescimento, atraso cognitivo, irritabilidade, distrofia ungueal, anemia, fotofobia, anorexia, atraso pubertário, hipogonadismo, suscetibilidade a infeções e, em alguns casos, morte.¹¹

O diagnóstico é estabelecido pela constelação de sintomas clínicos sugestivos e pela deteção de níveis reduzidos de zinco plasmático. Por outro lado, crianças com manifestações clínicas sugestivas e níveis séricos normais de zinco podem responder a terapêutica de suplementação. A resposta à terapêutica de suplementação permanece a melhor ferramenta de diagnóstico.¹² Os diagnósticos diferenciais incluem dermatite das fraldas, dermatite seborreica, impetigo, deficiência de biotina, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, acidúria glutárica tipo I, deficiência de ornitina transcarbamilase e doença de Hartnup.¹¹

A terapêutica oral com suplementos de zinco é o tratamento de eleição. As doses diárias de zinco elementar variam entre 1 mg/kg/dia (carência nutricional) e 3 mg/kg/dia (acrodermatite enteropática).^{2,12} Tipicamente, a melhoria clínica é observada no espaço de dias a semanas. Na deficiência sintomática transitória de zinco a suplementação deve ser mantida até se iniciar a diversificação alimentar, podendo ser interrompida quando a ingesta diária é suficiente e se verifica a normalização dos valores séricos de zinco,² em oposição à acrodermatite enteropática na qual a suplementação deve ser mantida ao longo de toda a vida.¹²

A importante participação do zinco em inúmeras vias do metabolismo humano faz com que o seu papel no normal desenvolvimento da criança seja tido em especial atenção. As manifestações clínicas da deficiência de zinco podem ser subtis e um elevado grau de suspeição é necessário para um diagnóstico precoce, especialmente em crianças amamentadas pertencentes a grupos de risco. O caso clínico descrito é paradigmático desta situação, evidenciando algumas manifestações que poderiam ser evitadas através um diagnóstico atempado.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- O défice de zinco manifesta-se clinicamente pela tríade de lesões cutâneas acrais e periorificiais, alopecia e diarreia.
- As causas incluem o aumento das necessidades ou diminuição de aporte.
- A deficiência de zinco em lactentes deve ser considerada em casos de lesões cutâneas da região perineal, resistentes a terapêutica convencional.
- Apesar do diagnóstico de défice de zinco ser estabelecido pela constelação de sintomas clínicos sugestivos e pela deteção de níveis reduzidos de zinco plasmático, o desaparecimento rápido da sintomatologia após início de suplementação com zinco mantém-se como uma prova diagnóstica adequada.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Apresentações e Prémios

Este trabalho foi apresentado como poster com discussão, no 16º Congresso Nacional de Pediatria, Albufeira, 22 a 24 de outubro de 2015.

Referências

1. Sutton J. A case of acrodermatitis enteropathica. *J Clin Exp Dermatol Res* 2016;7:329.
2. Coelho S, Fernandes B, Rodrigues F, Reis JP, Moreno A, Figueiredo A. Transient zinc deficiency in a breast fed, premature infant. *Eur J Dermatol* 2006;16:193-5.

3. Dassoni F, Abebe Z, Ricceri F, Morrone A, Albertin C, Naafs B. High frequency of symptomatic zinc deficiency in infants in northern Ethiopia. *Dermatol Res Pract* 2014;2014:719101.
4. El Fékih N, Monia K, Schmitt S, Dorbani I, Küry S, Kamoun MR. Transient symptomatic zinc deficiency in a breast-fed infant: Relevance of a genetic study. *Nutrition* 2011;27:1087-9.

5. Liuzzi JP, Blanchard RK, Cousins RJ. Differential regulation of zinc transporter 1, 2 and 4 mRNA expression by dietary zinc in rats. *J Nutr* 2001;131:46-52.
6. Wang F, Kim BE, Dufner-Beattie J, Petris MJ, Andrews G, Eide DJ. Acrodermatitis enteropathica mutations affect transport activity, location and zinc-responsive trafficking of the mouse ZIP4 zinc transporter. *Hum Mol Genet* 2004;13:563-71.
7. Institute of Medicine Panel on Micronutrients. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and Zinc. Washington: National Academy Press; 2001.
8. Krebs NF, Reidinger CJ, Hartley S, Robertson AD, Hambidge KM. Zinc supplementation during lactation: Effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1030-6.
9. Küry S, Dréno B, Bézieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 2002;31:239-40.
10. Kiechl-Kohlendorfer U, Fink FM, Steichen-Gersdorf E. Transient symptomatic zinc deficiency in a breast fed preterm infant. *Pediatr Dermatol* 2007;24:536-40.
11. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz clinical pediatric dermatology: A textbook of skin disorders of childhood and adolescence. 4th ed. London: Elsevier Saunders; 2011.
12. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:116-24.