

Acrodermatitis enteropática adquirida: reporte de un caso y revisión de la literatura

Acquired acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature.

Liliana Bohórquez¹, Cristina María Uribe², Ana Cristina Ruiz³.

1. Residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia..
2. Dermatóloga, Universidad CES, Medellín, Colombia.
3. Dermatopatóloga, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Resumen

La acrodermatitis enteropática es un raro trastorno producido por la deficiencia de cinc, que puede ser heredada o adquirida. Se caracteriza por la presencia de lesiones en la piel distribuidas en zonas distales o alrededor de orificios, alopecia y diarrea.

Reportamos un paciente de 19 meses con lesiones típicas, confirmadas, con un nivel sérico de cinc 13,3 µg/dl. El paciente recibió 1 mg diario de sulfato de cinc oral y dieta rica en cinc con notable mejoría. A continuación se presenta una revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: acrodermatitis; metabolismo del cinc; sulfato de cinc.

Summary

Acrodermatitis enteropathica is a rare disorder, caused by an inherited or acquired zinc deficiency. It is characterized by acral and periorificial dermatitis, alopecia, and diarrhea.

We report the case of a 19 month old boy with typical lesions of the disease, which was confirmed by a serum zinc level of 13.3 µg/dl. The patient was given zinc sulfate at a dose of 1 mg a day and a zinc rich diet with which he improved significantly. A review of the literature is presented.

KEY WORDS: acrodermatitis; zinc, metabolism; zinc sulfate.

Correspondencia:

Liliana Bohórquez

Email:lilianabp@gmail.com

Recibido: 9 de agosto de 2009.

Aceptado: 30 de octubre de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La acrodermatitis enteropática es un raro trastorno bioquímico y nutricional producido por la deficiencia de cinc¹. Fue reconocida por primera vez en 1936 por Brandt, dermatólogo sueco², y en 1942 fue denominada como acrodermatitis enteropática por Danbolt y Closs, una entidad en ese entonces de etiología desconocida y a menudo fatal. En 1974, Moynahan destacó por primera vez el papel de la deficiencia de cinc y la ausencia de una oligopeptidasa del intestino como responsable de la disminución sérica del cinc³.

La deficiencia de cinc puede ser heredada o adquirida, y se caracteriza clásicamente por la presencia de lesiones en la piel distribuidas en zonas distales o alrededor de

orificios, alopecia y diarrea. Sin embargo, el término acrodermatitis enteropática es usado para todos los pacientes con dermatitis acral debida a deficiencia de cinc, independientemente del origen de esa deficiencia, sea ésta heredada o adquirida⁴. En este artículo se describe un caso representativo de acrodermatitis enteropática por déficit adquirido de cinc y se revisa la literatura.

Reporte de caso

Es un paciente de 19 meses, de sexo masculino, nacido por parto vaginal a término, con peso al nacer de 2.800 g, producto del primer embarazo de una madre adolescente. Recibió lactancia materna exclusiva hasta los seis meses y, posteriormente, alimentación mixta; a los 15 meses de



FIGURA 1. Paciente con placas eritematosas y costras periorificiales, con pérdida de las pestañas, las cejas, adelgazamiento del pelo y áreas de alopecia en el cuero cabelludo.

FIGURA 2. Compromiso distal (acral) con paroniquia en los dedos de los pies.

FIGURA 3. Placas eritematosas descamativas con costras simétricas en las extremidades inferiores.

FIGURA 4. Paciente después del tratamiento con suplementos de cinc elemental y manejo nutricional.

edad comenzó con irritabilidad y astenia, asociadas con la aparición de placas eritematosas esfaceladas periorales que se extendieron hacia las mejillas (**FIGURA 1**). También, presentaba placas eritematosas y descamativas en los codos y las rodillas (**FIGURA 2**), alopecia difusa y pérdida de las cejas y las pestañas, con úlceras superficiales en los párpados, fotofobia, paroniquia en los dedos de las manos y los pies (**FIGURA 3**) y diarreas ocasionales.

El paciente presentó episodios de impétigo a repetición, con poca respuesta al tratamiento con antibióticos, además de conjuntivitis por *Staphylococcus aureus*. El diagnóstico clínico de acrodermatitis enteropática fue confirmado con los niveles séricos de cinc de 13,3 µg/dl, siendo el valor de referencia entre 70 y 150 µg/dl. También, se practicó biopsia de piel que evidenció paraqueratosis con disminución de la capa granular y palidez de los queratinocitos localizados en la porción más su-

perficial de la epidermis. El paciente recibió tratamiento con 1 mg/kg al día de sulfato de cinc oral y dieta rica en cinc, con notable mejoría a los 10 días de tratamiento (**FIGURA 4**).

Discusión

La forma heredada o clásica de la acrodermatitis enteropática corresponde a un defecto genético autosómico recesivo, causado por la mutación del gen SLC39A4 localizado en el cromosoma 8q24.3; este gen que codifica las proteínas transportadoras de cinc de la familia ZIP, entre ellas ZIP4, proteína que permite la adecuada absorción entérica de cinc. Se han reportado más de dos docenas de mutaciones, de las cuales, 19 pueden causar el fenotipo de acrodermatitis enteropática⁵⁻⁸.

Típicamente, se presenta en lactantes o en la infancia

EDAD	NECESIDADES DIARIAS DE ZINC (MG)
Menores de seis meses	2
Siete meses a tres años	3
Cuatro a ocho años	5
Nueve a trece años	8
Mayores de trece años y adultos	11
Mujeres de catorce a dieciocho años	9
Mujeres gestantes de catorce a dieciocho años	12
Mujeres mayores de dieciocho años	8
Mujeres gestantes mayores de dieciocho años	11

TABLA 1. Necesidades diarias de zinc.

temprana y con frecuencia coincide con la suspensión de la lactancia materna, ya que se cree que la leche humana contiene ligandos que benefician la absorción del zinc, lo cual enmascara el cuadro durante la lactancia⁹.

La forma adquirida de origen no genético tiene similares manifestaciones clínicas pero, en este caso, la deficiencia de zinc es producida por falta de ingestión, aumento de la excreción o mala absorción en la dieta.

Una de las causas que origina falta de ingestión es la observada tanto en prematuros y como en recién nacidos a término alimentados con leche materna, en quienes los síntomas pueden comenzar durante la lactancia y mejorar después del cambio a fórmula láctea o de alimentos complementarios. En estos casos, se ha comprobado que la causa de esta deficiencia es el bajo contenido de zinc en la leche materna, situación de origen genético que afecta a ciertas madres¹⁰. El diagnóstico se hace cuando la concentración de zinc en la leche materna se encuentra por debajo de 70 µg /dl¹¹. Los suplementos orales de zinc en estos bebés inducen remisión de los síntomas clínicos, pero los suplementos a la madre no aumentan los niveles en la leche materna¹².

Otras circunstancias asociadas a la deficiencia de zinc incluyen: carencia en la dieta, dieta rica en fitatos y calcio, consumo habitual de comida vegetariana, desnutrición, anorexia nerviosa, bajo peso al nacer y ausencia de depósitos de zinc en prematuros, los cuales, se forman en las últimas diez semanas de gestación¹³, enfermedad hepática, alcoholismo, síndromes de mala absorción intestinal, insuficiencia pancreática, anemia de células

falciformes, quemaduras extensas y síndrome nefrótico⁹. La deficiencia iatrogénica de zinc puede resultar de nutrición entérica o parenteral prolongada, con inadecuado aporte de zinc para cubrir las demandas metabólicas¹¹.

La acrodermatitis enteropática heredada se produce en todo el mundo con una incidencia estimada de 1 por cada 500.000 niños; no tiene una aparente predilección por raza o sexo¹⁴, mientras que la deficiencia adquirida por inadecuada ingestión afecta una tercera parte de algunas poblaciones en el sureste de Asia y África subsahariana, donde los niños son los más gravemente afectados. En estos países, el déficit de zinc retrasa el crecimiento en 40% de los niños en edad preescolar y la administración de suplementos de zinc ha demostrado reducir notoriamente la morbilidad y mortalidad infantiles¹⁵. En América Latina y el Caribe se registran cincuenta y tres millones de personas desnutridas que están expuestas a padecer esta enfermedad.

Metabolismo y funciones del zinc

El zinc es un mineral esencial para los humanos y cuantitativamente es el segundo elemento presente en mayor cantidad en el organismo después del hierro¹⁶. Se encuentra en varios componentes de una dieta regular, sobre todo, en los alimentos de origen animal. También, está presente en la leche materna. Las cantidades diarias recomendadas varían con la edad. Hay que tener en cuenta que sólo el 40% del zinc ingerido es absorbido por el organismo¹⁷; los menores de seis meses nacen con depósitos llenos de zinc y las necesidades diarias se han calculado en 2 mg al día, aportados por la alimentación materna; posteriormente, la recomendación de zinc varía según la edad (TABLA 1)^{18,19}.

Una vez ingerido el zinc, la absorción se produce principalmente en el duodeno y el yeyuno; luego se distribuye ampliamente en el organismo, con predominio en músculos y huesos²⁰. Su excreción es, principalmente, intestinal, con una pequeña cantidad de pérdida por el sudor, la orina, el sangrado menstrual, el pelo y la descamación de los epitelios^{9,19}.

El zinc juega un papel importante en el metabolismo de las proteínas, carbohidratos y vitaminas, en el crecimiento, el desarrollo y la proliferación celulares, así como en la curación y reparación de los tejidos. Es un cofactor de, por lo menos, 200 metaloenzimas que influyen en importantes procesos biológicos^{9,21}.

En lo anterior se reconocen tres importantes funciones del zinc: la catalítica, la estructural y la reguladora. Tiene una función catalítica como cofactor en numerosas reacciones orgánicas, al actuar como un ácido de Lewis. Han sido bien reconocidas enzimas como la anhidrasa

carbónica, la fosfatasa alcalina, la ARN polimerasa y la alcohol deshidrogenasa dependientes de cinc. Su función estructural, como un importante componente de la estructura de proteínas reguladoras de genes, juega un papel en la formación y el mantenimiento de todos los tejidos, incluyendo la piel, especialmente en los queratinocitos basales, permitiendo la función normal de los genes supresores de tumores.

Otras proteínas bien caracterizadas por la presencia de cinc incluyen los receptores del ácido retinoico y los receptores de la vitamina D. También es un importante componente estructural de otros tipos de proteínas y es necesario para la unión intracelular de tirosinasa a los receptores de las células T y correceptores CD4 y CD8^{18,22,23}.

Por último, el cinc ejerce una función reguladora al actuar como una señal iónica en el movimiento celular a través de los canales de membrana, la cual se ha demostrado cuando se almacena selectivamente y se libera desde las neuronas en la corteza cerebral. Una vez dentro de las células, puede modificar la función celular por unión o desprendimiento a las proteínas dependientes del cinc²⁴.

Se ha demostrado que la concentración de cinc influye en diversos mecanismos inmunológicos mediados por células, que son importantes en la prevención de infecciones mucocutáneas. La deficiencia de cinc afecta directamente la inmunidad, porque genera hipoplasia tímica con repercusión en la maduración de las células T y en la respuesta a estímulos por dichas células, la actividad de células NK, y la producción de IL-2, la migración fagocítica, la destrucción de microorganismos intracelulares y la disminución de la afinidad de anticuerpos, favoreciendo la aparición de infecciones²⁵.

Para algunos autores, el cinc es esencial para la óptima función de la glándula suprarrenal. Es necesario para producir ceruloplasmina, una proteína transportadora de cobre; por lo tanto, la deficiencia de cinc lleva a una pobre biodisponibilidad de éste, alterando su función normal como fungicida. Esto explicaría en gran parte la sobreinfección por *Candida*, tan habitual en estos pacientes^{25,26}.

Manifestaciones de la deficiencia de cinc

Dadas las diversas funciones fisiológicas del cinc, no sorprende que la acrodermatitis enteropática tenga múltiples signos y síntomas clínicos cuya presentación varía con la edad. Estas diferencias dependen del grado y la forma como se origina la enfermedad, bien sea aguda, subaguda o crónica²⁷.

Los hallazgos cutáneos clásicos incluyen una erup-

ción simétrica, eritematosa, descamativa, eccematosa, vesículo-ampollosa o purulenta sobre las superficies distales y alrededor de los orificios²⁸ que, en algunos casos, pueden simular una dermatitis atópica o una psoriasis. El compromiso facial puede ser perioral, especialmente queilitis angular (también conocida como perleche), periorbital, perineal y compromiso distal (acral), que puede incluir edema de tejidos blandos, paroniquia y distrofia ungueal.

Sin tratamiento, las lesiones de la piel lentamente evolucionan a erosiones y los pacientes desarrollan alopecia generalizada y diarrea. La tríada clásica, que sólo se presenta en 20% de los pacientes, incluye dermatitis con localización periorificial y distal, alopecia total y diarrea u otros trastornos gastrointestinales^{9,19,29}.

Menos comúnmente, se ven cambios oftálmicos, como conjuntivitis, blefaritis, fotofobia y disminución de la agudeza visual. La mayoría de las quejas gastrointestinales incluyen diarrea con exacerbaciones irregulares, dolor abdominal y heces fétidas³⁰. En la enfermedad avanzada, los pacientes pueden además experimentar: retardo en la cicatrización de heridas, anemia, alteración del gusto, retardo de la pubertad, hipogonadismo en niños y hombres, retraso en el crecimiento y retardo mental, trastornos psicológicos manifestados por cambios de humor, anorexia y alteraciones del comportamiento, asociados a las manifestaciones propias de la desnutrición como tal^{30,31}.

Como se mencionó anteriormente, son pacientes sensibles a la sobreinfección por gérmenes como *Candida* y bacterias como el estafilococo dorado^{9, 32}.

El diagnóstico de la acrodermatitis enteropática es clínico y se debe considerar la historia nutricional. Se confirma con la demostración de una baja concentración de cinc en el suero o en los eritrocitos, siendo el nivel sérico el más utilizado para el diagnóstico; su valor normal está entre 70 y 150 µg/dl y en los eritrocitos se considera normal entre 440 y 860 µg/dl²⁶.

La interpretación de los valores del cinc está propensa a numerosos errores, como la técnica de recolección de la muestra, las variaciones diarias en el nivel sérico y la alteración relacionada con la cantidad de albúmina circulante²⁸. Las infecciones, los estados inflamatorios o el estrés, también pueden influir en los resultados; además, la concentración plasmática puede no estar afectada en deficiencias leves e, incluso, en deficiencias graves puede permanecer con pocos cambios¹². Esto hace que la percepción clínica cobre mayor importancia en el diagnóstico. Ante las dudas, puede ser útil la evaluación histológica de la piel, en la que los hallazgos característicos incluyen hiperplasia psoriasiforme con paraqueratosis confluyente, espongiosis, palidez de la epidermis superior, disqueratosis focal y atrofia epidérmica variable con disminución

o ausencia del estrato granuloso. Estos hallazgos son inespecíficos y comunes para numerosas deficiencias nutricionales, por lo cual no hacen el diagnóstico, pero son de ayuda diagnóstica en compañía de la clínica¹¹.

Un segundo enfoque para la determinación del estado del cinc en el organismo, es medir la actividad o concentración de enzimas dependientes de él, aunque no hay un consenso sobre cuál es la enzima más adecuada. Se han estudiado la fosfatasa alcalina, la superóxido dismutasa y la linfocito-5-nucleotidasa³³. Por ser la dosificación de la fosfatasa alcalina una prueba de fácil acceso y un indicador relativamente sensible de la condición del cinc, eventualmente se debe tener en cuenta ante dudas diagnósticas³⁴.

El diagnóstico diferencial incluye psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis del pañal, candidiasis, dermatitis seborreica, fibrosis quística, histiocitosis de células de Langerhans, glucagonoma, pelagra e hipovitaminosis⁴. También debe considerarse deficiencia de biotinidasa, fenilcetonuria, enfermedad de Hartnup, enfermedad de Leiner, síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia combinada grave, queratodermia palmo-plantar y periorificial congénito³⁵.

El tratamiento oral con compuestos de cinc es el de elección³⁶. El cinc elemental puede administrarse como acetato, gluconato o sulfato; este último parece ser el mejor tolerado y es el más comúnmente utilizado; hay 50 mg de cinc elemental por 220 mg de sulfato de cinc. Estos suplementos generalmente llevan a una rápida mejoría clínica que puede observarse en días o semanas, con la resolución de las lesiones cutáneas y, en un plazo de 2 a 4 semanas, con el comienzo de recrecimiento del pelo³⁷.

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la acrodermatitis enteropática de origen genético son iniciar con 3 mg/kg diarios de cinc elemental y que su reemplazo debe ser de por vida, mientras que en la acrodermatitis enteropática adquirida, se debe iniciar con 0,5 a 1 mg/kg al día para niños, con un rango entre 50 mg y 150 mg³⁶, y 15 a 30 mg al día para los adultos^{11,38}; además, se recomienda orientación nutricional que incluya el consumo de proteínas animales y comida de mar³⁹, considerando que sustancias como los fitatos, que están presentes en la mayoría de los granos de los cereales y vegetales, son poderosos quelantes del cinc y modifican su absorción. Otras sustancias que bloquean la absorción son la tetraciclina, la penicilina, los esteroides, el hierro y el calcio en altas dosis, el alcohol, el tanino y los anticonceptivos orales⁴⁰. La ausencia de tratamiento hace de la acrodermatitis enteropática una enfermedad mortal⁴¹.

Debido a la naturaleza crónica del tratamiento, se deben vigilar los efectos adversos de la ingestión de cinc, que incluyen más comúnmente náuseas, vómito y

otros trastornos digestivos, como hemorragia gastrointestinal; además, letargia, neuropatía, deshidratación e hipocobremia, por lo cual se recomienda vigilancia del nivel sérico de cobre. La sobredosis accidental de cinc puede causar una falla multisistémica fatal^{11,41}.

El caso clínico presentado corresponde a uno característico de acrodermatitis enteropática adquirida, tanto por el cuadro clínico típico, como por los hallazgos de laboratorio y la excelente respuesta al tratamiento con cinc.

Referencias

1. De Klerk Johannis B.C, Oranje Arnold P. Inherited metabolic disorders and the skin. In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. Textbook of pediatric dermatology. 2th ed Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd.; 2006. p. 1980.
2. Brandt T. Dermatitis in children with disturbances of general condition and absence of food. Acta Derm Venereol. 1936; 17:513-6.
3. Moynahan EJ, Barnes KM. Zinc therapy in a synthetic diet for lactose intolerance. Lancet. 1973; 1:676-7.
4. Kaur S, Thami GP, Kanwar AJ. Acrodermatitis enteropathica in a fullterm breast-fed infant. Indian J Pediatr. 2002; 69:631-3.
5. Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. Am J Hum Genet. 2000; 71:66-73.
6. Wang K, Pugh EW, Griffen S, Doheny KF, Mostafa WZ, al-Aboosi MM, et al. Homozygosity mapping places the acrodermatitis enteropathica gene on chromosomal region 8q24.3. Am J Hum Genet. 2001; 68:1055-60.
7. Kury S, Dreno B, Bezieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. Nat Genet. 2002; 31:239-40.
8. Vardi A, Anikster Y, Eisenkraft A, Shohat M, Abu-Much J, Eisenkraft S, et al. A new genetic isolate of acrodermatitis enteropathica with a novel mutation. Br J Dermatol. 2009; 160:1346-8.
9. Perafán-Riveros C, França LF, Alves AC, Sanches JA Jr. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. Pediatric Dermatology. 2002; 19:426-31.
10. Mancini AJ, Tunnessen WW Jr. Picture of the month: acrodermatitis enteropathica-like rash in a breast-fed, full-term infant with zinc deficiency. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998; 152:1239-40.
11. Jen M, Shah KN, Yan AC. Cutaneous changes in nutrition disease. In: Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrist, Amy S. Paller, David J. Leffell, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th edition. New York: McGraw Hill; 2008. p. 1214-6.
12. Ackland ML, Michalczyk A. Zinc deficiency and its inherited disorders: a review. Genes Nutrition. 2006; 1:41-50.
13. 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.

14. Azevedo PM, Gavazzoni-Dias MF, Avelleira JC, Lerer C, de Sousa AS, Azulay DR. Acrodermatitis enteropathica in a full-term breast-fed infant: case report and literature review. *Int J Dermatol.* 2008; 47:1056
15. Shrimpton R, Gross R, Darnton-Hill I, Young M. Zinc deficiency: what are the most appropriate interventions? *BMJ.* 2005;330:347-9.
16. Aggett PJ, Harries JT. The current status of zinc in health and disease states. *Arch Dis Child.* 1979; 54:909-17.
17. Sandström B. Consideration in estimates of requirements and critical intake of zinc. Adaption, availability and interactions. *Analyst.* 1995; 120:913-5
18. Kim PW, Sun ZY, Blacklow SC, Wagner G, Eck MJ. A zinc clasp structure tethers Ick to T cell coreceptors CD4 and CD8. *Science.* 2003; 301:1725.
19. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:116-24.
20. King JC, Keen CL. Zinc. Modern nutrition in health and disease. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. 9th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999; 223-9.
21. Auld DS. Zinc coordination sphere in biochemical zinc sites. *Biomaterials.* 2001; 14:271-313.
22. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc.* 2001; 101: 294-301.
23. Cousins RJ. Metal elements and gene expression. *Annu Rev Nutr.* 1994; 14:449-69.
24. Frederickson CJ, Koh JY, Bush AI. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6:449-62.
25. Jat KR, Marwaha RK, Panigrahi I, Kaur S. Fulminant Candida infection in an infant with acrodermatitis enteropathica. *Indian J Pediatr.* 2009;76:941-2
26. da Matta Ain AC, dos S. Valente E, Mallozi MC, Sarni RO, Furquim M, Solé D. Acrodermatitis enteropathica-like simulating severe atopic dermatitis: a case report. *Allergologia et Immunopathologia.* 2008; 36:176-9.
27. Van Wouwe JP. Clinical and laboratory assessment of zinc deficiency in Dutch children. A review. *Biol Trace Elem Res.* 1995; 49:211-25.
28. Sehgal V, Jain S. Acrodermatitis enteropathica. *Clin Dermatol.* 2000; 18:745-8.
29. Nelder KH. Acrodermatitis enteropathica and other zinc deficiency disorders. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine.* New York: McGraw-Hill; 1993. p. 1826-32.
30. Richlin VA, García-Zuazaga JA, Beck MJ. What is your diagnosis? Acquired acrodermatitis enteropathica. *Cutis.* 2008; 81:314, 324-6.
31. 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.
32. Fischer Walker C, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24:255-75.
33. Bales CW, DiSilvestro RA, Currie KL, Plaisted CS, Joung H, Galanos AN, et al. Marginal zinc deficiency in older adults: responsiveness of zinc status indicators. *J Am Coll Nutr.* 1994; 13:455-62.
34. Grider A, Bailey LB, Cousins RJ. Erythrocyte metallothionein as an index of zinc status in humans. *Proc Natl Acad Sci.* 1990; 87:1259-62.
35. Crone J, Huber WD, Eichler I, Granditsch G. Acrodermatitis enteropathica-like eruption as the presenting sign of cystic fibrosis: case report and review of literature. *Eur J Pediatr.* 2002; 161:475-8.
36. Maverakis E, Lynch PJ, Fazel N. Acrodermatitis enteropathica. *Dermatol Online J.* 2007; 13:11.
37. Lee MG, Hong KT, Kim JJ. Transient symptomatic zinc deficiency in a full-term breast-fed infant. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23:375-9.
38. Sehgal V, Jain S. Acrodermatitis enteropathica. *Clin Dermatol.* 2000; 18:745-8.
39. Arlette JP. Zinc deficiency in children. *Int J Dermatol.* 1982; 21:447-8.
40. Stéphan F, Revuz J. Sels de zinc em dermatologie. *Ann Dermatol Venerol.* 2004; 131:455-60.
41. Brocks A, Reid H, Glazer G. Acute intravenous zinc poisoning. *Br Med J.* 1977; 1:1390-1.