

## Przerost dziąseł po fenytoinie – opis przypadku *Phenytoin-induced gingival overgrowth – a case report*

Magdalena Pawlaczyk<sup>1</sup>, Katarzyna Korzeniowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pracownia Neuropsychobiologii, Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych jest częstym powodem wystąpienia działania niepożądanego pod postacią polekowego przerostu dziąseł. W artykule przedstawiono przypadek wystąpienia tego powikłania u 24-letniego pacjenta leczonego z powodu padaczki fenytoiną i fenobarbitem. U pacjenta zastosowano leczenie zabiegowe z wykorzystaniem promieniowania lasera oraz zmieniono leki przyjmowane przez pacjenta, co doprowadziło do ustąpienia objawów. (*Farm Współ 2017; 10: 52-54*)

*Słowa kluczowe: polekowy przerost dziąseł, fenytoina, leczenie*

### Summary

Ingesting antiepileptic drugs is often a reason for the occurrence of an adverse effect in form of drug-induced gingival overgrowth. The article presents a case of such an event in a 24-year-old male patient treated for epilepsy with phenytoin and phenobarbital. Surgical treatment with the use of laser beam as well as a change of the medication taken by the patient were introduced, which led to a remission of symptoms. (*Farm Współ 2017; 10: 52-54*)

*Keywords: drug-induced gingival overgrowth, phenytoin, treatment*

### Wstęp

Przyjmowanie niektórych leków może negatywnie wpływać na stan jamy ustnej pacjenta. Dotyczy to zarówno zębów, jak i śluzówki. Dziaśła stabilizujące zęby pełnią istotną rolę w całym układzie żucia. Stosowana farmakoterapia może wywołać dolegliwość znaną jako przerost polekowy dziąseł (z ang. *drug-induced gingival overgrowth*, DIGO) [1]. Dziaśła stają się bolesne, zaczerwienione i obrzęknięte, co skutkuje ich nachodzeniem na zęby. Przerost dziąseł zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia chorób przyzębia, m.in. paradontozy, która grozi utratą zębów [2]. W artykule przedstawiono przypadek przerostu dziąseł po stosowaniu fenytoiny, spontanicznie zgłoszony do Regionalnego Ośrodka Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu.

### Opis przypadku

Pacjent, lat 24, zgłosił się do poradni stomatologicznej z powodu przerostu górnych i dolnych dziąseł, bolesności dotykowej oraz samoistnych krwawień z dziąseł. Podczas badania stomatologicznego zlokalizowano przerost dziąseł na całych koronach zębów przednich oraz połowie powierzchni zębów bocznych. Stan higieny jamy ustnej określono jako zły, na co wpłynęły ubytki próchnicowe oraz braki zębowe. Pacjent z powodu padaczki od roku leczony był fenytoiną w dawce 300 mg/dobę oraz fenobarbitem w dawce 100 mg/dobę. W znieczuleniu miejscowym choremu usunięto nadmiar śluzówki dziąseł z wykorzystaniem promieniowania lasera oraz zalecono intensyfikację higieny jamy ustnej, co doprowadziło do ustąpienia dolegliwości. Obecnie pacjent leczony jest według innego schematu terapeutycznego.

## Dyskusja

Przerost polekowy dziąseł opisany po raz pierwszy w 1939 roku przez Kimballa u pacjenta leczonego fenytoiną jest stosunkowo rzadkim działaniem niepożądanym, najczęściej wywołanym lekami przeciwpadaczkowymi, immunosupresyjnymi oraz blokerami kanałów wapniowych [3-5]. Do leków przeciwpadaczkowych, których zastosowanie może wywołać DIGO oprócz fenytoiny należą także walproinian sodu, wigabatryna, etosuksymid, primidon oraz inne rzadziej stosowane [6]. DIGO odnotowano również jako działanie niepożądane innych leków np. mykofenolanu mofetylu, klarytromycyny, etynyloestradiolu, lewonorgestrelu, dezogestrelu [7]. Niezależnie od etiologii przerost dziąseł charakteryzuje się uogólnionym lub miejscowym rozszerzeniem tkanki dziąseł. Biorąc pod uwagę obszar objęty przerostem zmiany mogą przybierać charakter zlokalizowany lub uogólniony (gdy obejmują 60% jednostek przyzębnych) i mieć postać ostrą lub przewlekłą [8,9]. Dolegliwości pojawiają się średnio do 12 miesięcy od momentu zastosowania leku i powstają w około 50% przypadków u osób podatnych [9]. Zmiany przerostowe dziąseł mogą powstawać zarówno pod wpływem czynników ogólnoustrojowych, jak i miejscowych. Płytki, kamień nazębny, ubytki próchnicowe, nieprawidłowe ustawienie zębów w łuku, aparaty ortodontyczne, nawykowe oddychanie przez usta to najczęściej identyfikowane czynniki miejscowe [10]. Przerost dziąseł jest często jednym z pierwszych objawów chorób krwi (białaczka, agranulocytoza, neutropenia), choroby Leśniowskiego-Crohna, ziarniniakowości z zapaleniem naczyń, sarkoidozy czy niedoborów witaminy C [11]. Pojawia się w stanach fizjologicznych związanych ze zmianami w gospodarce hormonalnej (wpływ progesteronu, estrogenów) takich jak: ciąża, pokwitanie, miesiączka oraz podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych [8,12]. Pierwsze doniesienie na temat DIGO dotyczyło stosowania fenytoiny. Ta pochodna hydantoiny działa przeciwdrgawkowo i przeciwarytmicznie. Poprzez modyfikację przepływu jonów stabilizuje ona błonę komórkową neuronów ośrodkowych i obwodowych, powodując podwyższenie progu drgawkowego [13]. Stosowana jest głównie jako lek przeciwpadaczkowy: w stanie padaczkowym, w uogólnionych napadach toniczno-klonicznych, w napadach częściowych, zwłaszcza prostych. Wykorzystuje się ją również w leczeniu nerwobólu nerwu trójdzielnego oraz w zapobieganiu napadom drgawkowym po

operacjach neurochirurgicznych i urazach głowy. Ma także zastosowanie w wybranych przypadkach zaburzeń rytmu [13]. Pacjenci stosujący fenytoinę dość często wymagają leczenia stomatologicznego z powodu DIGO. Problem ten częściej dotyczy dzieci i młodzieży, niż osób dorosłych [14]. Współcześnie uważa się, że etiologia DIGO wywołanego fenytoiną jest wieloczynnikowa. Obserwuje się nasilenie rozrostu fibroblastów w wyniku wpływu macierzy zewnątrzkomórkowej. Podczas stosowania leku zachwiana zostaje także równowaga metabolizmu tkanki łącznej poprzez produkcję nieaktywnej kolagenazy. Istnieje również teoria mediatorów zapalnych, które mają służyć jako kofaktory, indukujące przerost dziąseł [15]. Metabolizm fenytoiny jest zmieniony zarówno u pacjentów z wariantem heterozygotycznym, jak i homozygotycznym mutacji genu CYP2C9, które występują w podobnych proporcjach w populacji osób chorych na epilepsję. W przeprowadzonym przez Charles'a i wsp. badaniu żaden pojedynczy allel nie był odpowiedzialny za wywołanie DIGO, co potwierdza hipotezę niejednolitego mechanizmu jego powstawania [16]. Wykazano bezpośrednią zależność między stężeniem fenytoiny w ślinie pacjenta a przerostem dziąseł [17]. Do czynników ryzyka, które synergistycznie wpływają na rozwój DIGO podczas leczenia fenytoiną poza młodym wiekiem pacjenta i stężeniem wolnej fenytoiny w surowicy krwi należy obecność płytki nazębnej [18]. Podstawowe sposoby leczenia DIGO obejmują odstawienie leku wywołującego powikłanie, leczenie chirurgiczne – jak w przedstawianym przypadku – oraz zachowawcze [19, 20]. Metody te są często stosowane równolegle. Leczenie zachowawcze polega na usunięciu kamienia nazębnego (skaling) podczas 2 wizyt u stomatologa w odstępie 24-godzinnym z uprzednim i następczym płukaniem jamy ustnej 0,2% roztworem chlorheksydyny oraz irygacją kieszonek dziąsłowych 1% żelem z chlorheksydyną [20]. Elementem niezbędnym do skutecznego przeprowadzenia leczenia zachowawczego jest poprawa higieny jamy ustnej przez pacjenta w okresie po usunięciu kamienia nazębnego. Badania przeprowadzone na myszach, których wyniki są spójne ze zmianami zachodzącymi *in vitro* oraz *in vivo* w tkankach dziąseł ludzkich dotkniętych polekowym przerostem, sugerują możliwość zahamowania DIGO wywołanego fenytoiną przy zastosowaniu statyn [21]. W przytoczonym badaniu lowastatyna osłabiała nasilenie DIGO u myszy oraz zmniejszała ekspresję markerów promujących przerost dziąseł. Ten sposób leczenia nie

jest jednak jeszcze wykorzystywany w praktyce klinicznej. Z powodu znacznego ryzyka wystąpienia DIGO u chorych leczonych lekami przeciwpadaczkowymi pacjentom z tej grupy powinno się zalecać regularną kontrolę u stomatologa, a także szczególną dbałość o prawidłową higienę jamy ustnej, co przyczyni się do ograniczenia ryzyka wystąpienia DIGO.

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Pawlaczyk

Pracownia Neuropsychobiologii

Klinika Psychiatrii UM

☎ (+48 22) 627 39 86

✉ redakcja@akademiamedycyny.pl

#### Piśmiennictwo

1. Banthia R, Gupta S, Banthia P i wsp. Is periodontal health a predictor of drug-induced gingival overgrowth? A cross-sectional study. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014;11(5):579-84.
2. Kataoka M, Kido J, Shinohara Y i wsp. Drug-induced gingival overgrowth – a review. *Biol Pharm Bull*. 2005;28:1817-21.
3. Kimball OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *J Am Med Assoc*. 1939;112:1244-5.
4. Guollo A, Vivas AP, Lopes RN i wsp. Amlodipine-induced gingival overgrowth in a child after liver transplant. *Autops Case Rep*. 2016;6(3):47-51.
5. Mathur S, Khatri RK, Mathur R i wsp. Drug induced gingival overgrowth: a rare case report. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):31-3.
6. Bharti V, Bansal C. Drug-induced gingival overgrowth: The nemesis of gingiva unravelled. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(2):182-7.
7. Bondon-Guitton E, Bagheri H, Montastruc JL. Drug-induced gingival overgrowth: a study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Periodontol*. 2012;39(6):513-8.
8. Beaumont J, Chesterman M, Kellett M i wsp. Gingival overgrowth: Part 1: aetiology and clinical diagnosis. *Br Dent J*. 2017;222:85-91.
9. Lipska W, Galecka-Wanatowicz D, Chomyszyn-Gajewska M. Przerostowe zapalenie dziąseł – opis przypadków. *Implantoprotetyka*. 2009;4(37):44-7.
10. Al-Jewair TS, Al-Jasser R, Almas K. Periodontitis and obstructive sleep apnea's bidirectional relationship: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2015;19:1111-20.
11. Radwan-Oczko M. Wybrane patologie przebiegające z powiększeniem objętości dziąseł. Przyczyny, obraz kliniczny, histologiczny i leczenie. *Dental Forum*. 2008;36:61-71.
12. Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013;61:160-76.
13. Yaari Y, Selzer ME, Pincus JH. Phenytoin: mechanisms of its anticonvulsant action. *Ann Neurol*. 1986;20(2):171-84.
14. Biesaga Ł, Grzesiak-Janias G, Janias A. Polekowy przerost dziąseł w chorobie padaczkowej. *Porad Stomatol*. 2010;9:312-4.
15. Kowalski J. Lekopochodny przerost dziąseł – przegląd literatury. *Nowa Stomatol*. 2010;4:180-2.
16. Charles NS, Chavan R, Moon NJ i wsp. Drug-induced gingival overgrowth: the genetic dimension. *N Am J Med Sci*. 2014;6(9):478-80.
17. Babcock JR, Nelson GH. Gingival hyperplasia and dilantin content of saliva: a pilot study. *J Am Dent Assoc*. 1964;68:195-8.
18. Majola MP, McFadyen ML, Connolly C i wsp. Factors influencing phenytoin-induced gingival enlargement. *J Clin Periodontol*. 2000;27:506-512.
19. Pundir AJ, Pundir S, Yeltiwar RK i wsp. Treatment of drug-induced gingival overgrowth by full-mouth disinfection: A non-surgical approach. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(3):311-5.
20. Khzam N, Bailey D, Yie HS i wsp. Gingival Enlargement Induced by Felodipine Resolves with a Conventional Periodontal Treatment and Drug Modification. *Case Rep Dent*. 2016;2016:1095927.
21. Assaggaf MA, Kantarci A, Sume SS i wsp. Prevention of phenytoin-induced gingival overgrowth by lovastatin in mice. *Am J Pathol*. 2015;185(6):1588-99.

## Pieluszkowe zapalenie skóry – opis przypadku

### *Diaper dermatitis – case report*

Karolina Fojut-Janicka<sup>1</sup>, Ewelina Gowin<sup>1,2</sup>, Jacek Wysocki<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem, Poznań

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

### Streszczenie

**Wstęp.** Pieluszkowe zapalenie skóry jest częstym problemem w praktyce pediatrycznej. Zmiany zlokalizowane są w miejscu przylegania pieluszki w postaci plam rumieniowych, grudek, pęcherzy, nadżerek czy złuszczenia naskórka. Etiologia tego schorzenia jest złożona i wieloczynnikowa. W niektórych przypadkach najważniejsze znaczenie mają czynniki mechaniczne, w innych natomiast alergia kontaktowa lub czynniki infekcyjne. W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę szereg innych jednostek chorobowych jak łojotokowe zapalenie skóry, łuszczyce pospolitą czy atopowe zapalenie skóry. Nie można jednak zapomnieć o rzadziej spotykanych schorzeniach, np. histocytoza komórek Langerhansa, pęcherzowe oddzielanie się naskórka czy niedobory witamin i składników mineralnych, np. cynku [1-4]. **Opis przypadku.** Poniżej przedstawiamy opis postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u niemowlęcia z przewlekającym się pieluszkowym zapaleniem skóry. (*Farm Współ 2017; 10: 55-59*)

**Słowa kluczowe:** pieluszkowe zapalenie skóry, cynk (Zn), acrodermatitis enteropatica (AE)

### Summary

**Background.** Diaper dermatitis (napkin rash) is a common paediatric problem. Typical lesions such as red patches, maculae, vesicles and areas of maceration are localised in the area covered by diapers. The etiology is complex and multifactorial. Mechanical irritation, increased wetness, contact allergy or infection - they all play an important role in pathogenesis of diaper dermatitis. In differentiation, other disease entities should be considered, such as seborrheic dermatitis, psoriasis and atopic dermatitis. Rare causes such as Langerhans histiocytosis, epidermolysis bullosa, vitamin and mineral deficiencies, also should not be omitted. **Case report.** We present a case of a patient with prolonged diaper dermatitis. (*Farm Współ 2017; 10: 55-59*)

**Keywords:** diaper dermatitis, zinc (Zn), acrodermatitis enteropatica (AE)

### Wprowadzenie

Pieluszkowe zapalenie skóry jest jedną z najczęstszych dermatoz okresu noworodkowego i niemowlęcego. Może pojawić się w każdym wieku, gdy dziecko nosi pieluszkę, ze szczytem występowania między 9. a 12. miesiącem życia. Charakterystyczne są zmiany o typie wyprysku (plamy rumieniowe, grudki, pęcherzyki, nadżerki, złuszczenie naskórka itd.) zlokalizowane w miejscu przylegania pieluszki. Przyczyny pieluszkowego zapalenia skóry mają charakter zło-

żony i wieloczynnikowy. Uwzględnia się uszkodzenie bariery skórnej przez mocz, resztki stolca, niektóre kosmetyki, zaniedbanie higieniczne, obecność *Candida albicans* w kale, infekcje i związaną z nimi długotrwałą antybiotykoterapię. Leczenie jest wielokierunkowe i zależy od przyczyny. Najistotniejsza jest jednak profilaktyka. W terapii stosuje się miejscowo na skórę preparaty mające odbudować jej naturalną barierę m.in. tlenek cynku, wazelinę, maści z witaminą A, E jak i również w poważniejszych przypadkach preparaty

steroidowe, maści przeciwdrożdżakowe, przeciwbakteryjne oraz inhibitory kalcineuryny. Jeżeli zapalenie skóry ma ciężki przebieg, podejmuje się leczenie ogólne antybiotykami, lekami przeciwhistaminowymi, uszczelniającymi naczynia czy niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Istotną rolę odgrywa prawidłowa higiena okolicy krocza, w tym częsta zmiana pieluszek. W przypadku braku poprawy pomimo stosowanego leczenia należy rozważyć inne przyczyny zapalenia skóry krocza jak łojotokowe zapalenie skóry, łuszczycę, atopowe zapalenie skóry czy też inne choroby jak histiocytozę komórek Langerhansa czy niedobory witamin i składników mineralnych, np. cynku [1-4].

### Opis przypadku

Do Oddziału Obserwacyjno-Zakaźnego Szpitala Dziecięcego im. Św. Józefa w Poznaniu został przyjęty 3-miesięczny chłopiec z powodu przewlekającego się pieluszkowego zapalenia skóry. U dziecka od 4 tygodnia życia występował stan zapalny skóry krocza. Dotychczas rodzice stosowali liczne preparaty działające miejscowo (przeciwgrzybicze, steroidowe oraz emolienty) bez oczekiwanej poprawy. Dziecko było konsultowane przez dermatologa, który przeprowadził dwukrotne leczenie doustnym lekiem przeciwgrzybiczym (flukonazol) oraz lekiem przeciwhistaminowym I generacji, jednak bez efektu. Chłopiec urodził się z ciąży I w 37 tygodniu, masa urodzeniowa 2460 g (hipotrofia), w skali Apgar noworodek otrzymał 8/10 pkt. Dotychczas dziecko poważnie nie chorowało, rozwijało się prawidłowo, przyrost masy ciała był dobry (masa ciała przy przyjęciu 6 kg). Chłopiec karmiony był wyłącznie mlekiem matki. W wywiadzie rodzinnym nie stwierdzono istotnych obciążań.

W badaniu przedmiotowym uwagę zwracały znacznie nasilone zmiany skórne okolicy pośladków, ostro odgraniczone w postaci rumienia i nadżerek, z maceracją naskórka w pachwinach. Na twarzy występowały pojedyncze zmiany grudkowe. Ponadto obecne były: ciemieniucha skóry owłosionej głowy oraz pleśniawki jamy ustnej. Brzuch w badaniu był miękki, niebolesny, ale z dość żywą perystaltyką, temperatura ciała była prawidłowa. W badaniach laboratoryjnych (morfologia z rozmazem, białko C-reaktywne, układ krzepnięcia, aktywność aminotransferaz, elektrolity, kreatynina, białko całkowite, glukoza, badanie ogólne moczu) nie było istotnych odchyleń. Obraz sonograficzny narządów jamy brzusznej był prawidłowy. W poszukiwaniu dalszych przyczyn poszerzono dia-

gnostykę o badania w kierunku alergii IgE-zależnej, zaburzeń odporności oraz zaburzeń funkcji tarczycy. W cytometrii przepływowej wykazano nieswoiste zaburzenia aktywności i różnicowania limfocytów T i B.

Z uwagi na rozległość zmian, przewlekły charakter objawów oraz wiek dziecka zastosowano empiryczną antybiotykoterapię parenteralnie w oparciu o cefalosporynę II generacji wspomaganą leczeniem miejscowym (leki antyseptyczne i przeciwgrzybicze). W pobranych posiewach bakteriologicznych oraz mykologicznych z krwi, jamy ustnej dziecka, ze zmian skórnych, z kału oraz z pokarmu matki nie stwierdzono obecności flory patogennej. W trakcie diagnostyki pomimo leczenia u chłopca zaczęły pojawiać się w okolicy pośladków nowe zmiany. Na obwodzie dotychczas zajętej skóry pośladków tworzyły się pęcherze wypełnione żółtym płynem, a skóra zaczęła się łuszczyć. W kolejnych dniach obserwowano wysiew pęcherzy także na dłoniach, stopach i małżowinach usznych. Niemowlę było konsultowane w Klinice Dermatologii w Poznaniu, gdzie rozpoznano łojotokowe zapalenie skóry głowy i twarzy oraz pieluszkowe zapalenie skóry, zalecono kontynuację dotychczasowego leczenia. Nadal jednak pojawiały się świeże wykwyty. Podczas ponownej konsultacji wobec ciągłego nasilania się objawów przy wielokierunkowym leczeniu dermatologicznym wysunęli podejrzenie niedoboru cynku u chłopca (tzw. *acrodermatitis enteropatica*, AE). Oznaczono stężenie Zn w osoczu u dziecka, które było zbyt niskie, aby aparat mógł je zmierzyć. Pośrednim wykładnikiem niedoboru tego pierwiastka było niskie stężenie fosfatazy zasadowej (enzymu zależnego od Zn), które wyniosło 58 U/l.

Włączono suplementację preparatem cynku w dawce 5 mg utrzymując nadal karmienie niemowlęcia mlekiem matki. Istotną poprawę kondycji skóry oraz brak pojawiania się kolejnych zmian zaobserwowano już w trzeciej dobie leczenia. W kolejnych dniach postępowała remisja zmian skórnych. Niemowlę zostało zwolnione do domu z suplementacją Zn w dawce 0,8 mg/kg m.c. Kolejne oznaczenie Zn w trakcie suplementacji wykazało prawidłowy poziom pierwiastka. Suplementację zakończono po 12mż. Dziecko po 6 miesiącach od zakończenia suplementacji nadal było karmione piersią, ale dietę rozszerzano stosownie do wieku. Chłopiec rozwija się adekwatnie do wieku, przybiera masę prawidłowo. Po zakończeniu hospitalizacji skóra dziecka nie wymagała żadnych

dodatkowych zabiegów pielęgnacyjnych, a mimo to nie obserwowano nawrotu zmian ani innych problemów skórnych. Poziom cynku i fosfatazy zasadowej mieścił się w granicach normy. Ostatecznie u dziecka rozpoznano przejściowy niedobór cynku.

## Dyskusja

Dotychczas poznano dwie genetyczne przyczyny niedoboru cynku: *acrodermatitis enteropathica* oraz przejściowy niedobór cynku u noworodków (ang. *transient neonatal zinc deficiency*) spowodowane mutacjami w genie kodującym białko transportujące cynk [5].

*Acrodermatitis enteropathica* (AE) jest rzadką chorobą genetycznie uwarunkowaną, dziedziczony jest autosomalnie recesywnie z częstością 1:500 000, jednakowo u obu płci [6]. Objawy pojawiają się zazwyczaj u niemowląt wkrótce po zaprzestaniu karmienia piersią. Po raz pierwszy została opisana przez Danbolta i Clossa w roku 1943, jej przyczyna była wówczas nieznaną, a choroba często śmiertelna [7]. Moynahan i Burnes w latach 1973-1974 odkryli, iż istotą choroby jest niedobór cynku w surowicy krwi, spowodowany jego upośledzonym wchłanianiem z przewodu pokarmowego. Postawili oni wówczas hipotezę, że powstające w procesie trawienia białek toksyczne oligopeptydy związane z wadliwą przemianą tryptofanu u chorych z AE, chelatują cynk pozyskiwany z pokarmu i tworzą z nim nierozpuszczalne kompleksy [8]. Etiopatogeneza tego schorzenia nadal jest jednak nie do końca znana i budzi kontrowersje. Inna teoria wskazywała na defekt enzymatyczny w błonie śluzowej jelita cienkiego polegający na obniżonej aktywności takich enzymów jak dehydrogenaza bursztynianowa i aminopeptydaza leucyny [9].

Według najnowszych doniesień przyczyna wydaje się być genetyczna. Gen SLC39A4 zlokalizowany na chromosomie 8q24 koduje rozpuszczalne białko produkowane przez trzustkę tzw. czynnik wiążący cynk (*human zinc/iron-regulated transporterlike protein* – hZIP4), który odpowiada za absorpcję Zn przez błonę różnych typów komórek, w tym także jelita. Jego obecność potwierdzono w mleku kobiecym, w przeciwieństwie do mleka krowiego. Mutacja tego genu powoduje brak czynnika hZIP4 u niemowląt z AE, co może przyczynić się do zaburzenia wchłaniania cynku po odstawieniu karmienia piersią. Niestety u części pacjentów z rozpoznaną AE znalazły się osoby, u których nie znaleziono mutacji ZIP4/SLC39A4 co może sugerować, że nie tylko ten transporter odpowiada za

absorpcję cynku w jelicie [5,8,10,11].

Inną postacią niedoboru cynku jest przejściowy niedobór cynku u noworodków (ang. *transient neonatal zinc deficiency*), spowodowany mutacją u matki w genie SLC30A2, który koduje transporter cynku. Dziedziczenie jest prawdopodobnie autosomalnie dominujące. U kobiet z tym defektem podczas karmienia piersią występuje niedostateczne przenoszenie cynku z osocza do mleka, tworząc przejściowy niedobór tego pierwiastka u noworodków karmionych wyłącznie piersią, zazwyczaj urodzonych o czasie. U matek stężenie cynku w osoczu jest prawidłowe. Objawy niedoboru tego pierwiastka występują tylko podczas okresu karmienia piersią i nie nawracają po odstawieniu od piersi. Stosuje się suplementację cynkiem u dziecka (nie u matki) do czasu włączenia mieszanek mlekozastępczych lub rozszerzenia diety [5,13]. W przypadku naszego pacjenta prawdopodobnie ten mechanizm przyczynił się do wystąpienia objawów niedoboru cynku, ponieważ po odstawieniu karmienia mlekiem matki nie wymagał on dalszej suplementacji Zn.

Poza klasyczną postacią AE mają miejsce przypadki z objawami klinicznymi przypominającymi AE (tzw. *AE-like*). Są to pacjenci z niedostateczną podażą cynku lub nadmierną jego utratą w przebiegu różnych chorób. Wśród czynników ryzyka wyróżnia się: wcześniactwo, niską masę urodzeniową, całkowite żywienie pozajelitowe, zespoły złego wchłaniania, tj. choroba Crohna, celiakia, zespół krótkiego jelita, zapalenie trzustki, mukowiscydoza, alkoholizm, niedobór biotyny, kwashiorkor, marskość wątroby, cukrzyca, zaawansowane choroby nerek, choroby metaboliczne (np. fenyloketonuria, zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych). Przyswajanie cynku zależy także od diety, zmniejsza się w wyniku nadmiernego spożycia produktów zawierających duże ilości fitynianów (m.in. zboża, mleko sojowe), kwasu foliowego, żelaza, miedzi i wapnia. Niedobory tego pierwiastka obserwuje się u osób z rozległymi oparzeniami [6,12,14,15].

Cynk w organizmie człowieka pełni wiele istotnych funkcji: stanowi integralną część licznych enzymów, bierze udział w ich aktywacji, jest ważnym pośrednikiem wewnątrzkomórkowym, uczestniczy w syntezie RNA, DNA i białek. Ponadto stabilizuje błony komórkowe poprzez redukcję wolnych rodników i zapobiega peroksydacji lipidów, co jest wymagane do utrzymania prawidłowej funkcji immunologicznej, gojenia się ran oraz utrzymania płodności. Zn odpowiedzialny jest także za poprawne odczuwanie smaku,

zapachu, moduluje procesy uczenia się i zapamiętywania. Ponadto jest niezbędny do prawidłowego wzrostu, syntezy i właściwego funkcjonowania niektórych hormonów, np. insuliny, glukagonu. Jego niedobór powoduje utratę komórek Langerhansa naskórka [10,16,17]. Objawy niedoboru cynku mogą ujawnić się w każdym wieku, zależy to od przyczyny. U niemowląt częściej występuje zmiana nastroju, drażliwość, brak łaknienia oraz zaburzenia neurologiczne. W wieku szkolnym i u młodych dorosłych, niedobór cynku charakteryzuje się zahamowaniem wzrostu, utratą masy ciała, wypadaniem brwi i rzęs, obniżoną aktywnością oraz nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi i grzybiczymi. Częste infekcje mają związek z hamowaniem prawidłowej czynności limfocytów T i B oraz chemotaksji monocytów i neutrofilii przez niskie stężenie Zn we krwi. W okresie dojrzewania może dojść do remisji choroby. Pacjenci z klasycznym AE, u których nie wdroży się leczenia zazwyczaj umierają w ciągu pierwszych kilku lat życia [18,19].

AE charakteryzuje triada objawów: (1) zmiany skórne, (2) przedłużające się biegunki, (3) łysienie. Jednoczesne występowanie powyższych symptomów ma miejsce tylko u około 20% chorych. Zmiany skórne mają charakter rumieniowo-wysiękowych ognisk z wykwitami pęcherzykowymi, krostkowymi, które występują wokół naturalnych otworów oraz na dystalnych częściach ciała. Granice zmian są ostro odgraniczone, mogą przypominać pęcherzowe oddzielanie się naskórka [14,20-22]. Rozpoznanie ustala się na podstawie danych z wywiadu, badania przedmiotowego oraz niskiego stężenia cynku w osoczu. Niewiarygodne są badania poziomu cynku we włosach, ślinie lub w moczu. Pośrednim parametrem jest stężenie fosfatazy alkalicznej enzymu, którego wartość zależy od Zn. Z uwagi na powyższe w AE występują niskie stężenia fosfatazy alkalicznej. W wątpliwych sytuacjach, aby wykluczyć inne przyczyny niedoboru jak zespoły złego wchłaniania czy inne zaburzenia metaboliczne wykonuje się biopsję jelita cienkiego z badaniem histopatologicznym. Charakterystyczna jest dobra odpowiedź na leczenie preparatami cynku występująca już po 4-5 dobach. Dzielne zapotrzebowanie do 5 r.ż. wynosi od 2,9 do 10,0 mg/d, między 10-15 r.ż. u chłopców 5,7-15,5 mg/d, u dziewczynek 4,6-15,0 mg/d. Szacuje się, że na świecie 4% zachorowalności i śmiertelności dzieci w wieku 6 miesięcy – 5 lat jest spowodowane niedostateczną podażą cynku [5]. Wysokość dawki leczniczej ustala się indywidual-

nie do pacjenta. Powszechnie stosuje się początkowo dawkę 1-3 mg/kg m.c./24 h siarczanu cynku ( $ZnSO_4$ ). W ustalaniu dawki należy kierować się przede wszystkim obrazem klinicznym, a nie stężeniem pierwiastka w surowicy czy wartością fosfatazy alkalicznej. Dawka podtrzymująca zazwyczaj wynosi 0,5-1,5 mg/kg. Konieczne jest okresowe zwiększanie ilości przyjmowanego  $ZnSO_4$  w czasie infekcji i dyspepsji. Według doniesień po osiągnięciu wieku dorosłego zazwyczaj możliwe jest całkowite odstawienie leczenia, z zaleceniem ponownego włączenia jedynie w okresach infekcji i w czasie ciąży. U pacjentów odpowiednio leczonych nie obserwowano działań niepożądanych. W rzadkich przypadkach długotrwałe przyjmowanie, wysokich dawek cynku może zaburzać wchłaniania miedzi, prowadzi to do upośledzenia utylizacji żelaza i syntezy hemu, a następnie do niedokrwistości. Nadmiar cynku może powodować zaburzenia żołądkowe oraz zaburzenia profilu lipidowego krwi [14,23,24].

## Podsumowanie

Cynk odgrywa kluczową rolę jako komponent białek strukturalnych, katalitycznych i sygnałowych. Jego niedobór może być spowodowany niedostatecznym spożyciem tego pierwiastka z dietą, ale występuje także, jako schorzenie dziedziczne, tj. *acrodermatitis enteropathica* oraz przejściowy niedobór cynku u noworodków. Objawy niedoboru mogą być często mylone z powszechnie spotykanymi w praktyce pediatrycznej jednostkami chorobowymi jak pieluszkowe zapalenie skóry, łojotokowe czy atopowe zapalenie skóry. Dlatego tak ważne jest szukanie innych przyczyn zmian skórnych w razie braku poprawy podczas klasycznego leczenia.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Ewelina Gowin

Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem

Oddział Obserwacyjno-Zakaźny

ul. Nowowiejskiego 56/58; 63-734 Poznań

☎ (+48 61) 859 03 34/336

✉ ewego@poczta.onet.pl

**Piśmiennictwo**

1. Blume-Peytavi U, Hauser M, Lünemann L. Prevention of diaper dermatitis in infants--a literature review. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(4):413-29.
2. Borkowski S: Diaper Rash Care and Management Disclosures. *Pediatr Nurs.* 2004;30(6):467-70.
3. Merrill L. Prevention, Treatment and Parent Education for Diaper Dermatitis *Nurs Womens Health.* 2015;19(4):324-36.
4. Tüzün Y, Wolf R, Bağlam S i wsp. Diaper (napkin) dermatitis: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol.* 2015;33(4):477-82.
5. Kambe T, Fukue K, Ishida R i wsp. Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2015;61:S44-S46.
6. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ i wsp. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):116-24.
7. Jen M, Shah KN, Yan AC. Cutaneous changes in nutritional diseases. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008. pp. 1209-16.
8. Piela Z i wsp. Nabyty niedobór cynku u wcześniaka karmionego wyłącznie mlekiem matki. *Post Dermatol.* 1997;14:415-412.
9. Zimmerman A i wsp. Acrodermatitis in breast-fed premature infants: evidence for a defect of mammary Zinc secretion. *Pediatrics.* 1982;69:2-16.
10. Gapys B, Raszeja-Specht A, Bielarczyk H. Rola cynku w procesach fizjologicznych i patologicznych organizmu. *Diagn Lab.* 2014;50(1):45-52.
11. Rosińska-Borkowska D, Chrupek-Gozdek A. Acrodermatitis Enteropathica w świetle własnych obserwacji. *Przeegl Dermatol.* 1990;77:6.
12. Sehgal VN, Jain S. Acrodermatitis enteropathica. *Clin Dermatol.* 2000;18:745-8.
13. Murthy SC, Udagani MM, Badakali AV i wsp. Symptomatic zinc deficiency in a full-term breast-fed infant. *Dermatol Online J.* 2010;16(6):3.
14. Perafán-Riveros C, França LF, Alves AC i wsp. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:426-31.
15. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition.* 1995;11(1 Suppl):93-9.
16. Kumar P, Lal NR, Mondal AK i wsp. Zinc and skin: a brief summary. *Dermatol Online J.* 2012;18(3):1.
17. Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y i wsp. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest.* 2012;122(2):722-32.
18. Van Wouwe JP. Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica. *Eur J Pediatr.* 1989;149(1):2-8.
19. Weston SL, Huff JC, Humbert J i wsp. Zinc correction of defective chemotaxis in Acrodermatitis Enteropathica. *Arch Dermatol.* 1977;113:422-6.
20. Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. *Ann Nutr Metab.* 2013;62 Suppl 1:19-29.
21. Lee WJ, Kim CH, Won CH i wsp. Bullous acrodermatitis enteropathica with interface dermatitis. *J Cutan Pathol.* 2010;37(9):1013-5.
22. Jensen SL, McCuaig C, Zembowicz A i wsp. Bullous lesions in acrodermatitis enteropathica delaying diagnosis of zinc deficiency: a report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2008;35 Suppl 1:1-13.
23. Rosińska-Borkowska D, Ceregra A, Chrupek-Gozdek A. Acrodermatitis Enteropathica w świetle wieloletnich obserwacji. *Nowa Pediatría.* 2002;(1):7-11.
24. Plum LM, Lothar R, Hajo H. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7:1342-65.