



## Acrodermatitis dismetabólica

### *Dysmetabolic acrodermatitis*

Erick Alberto Rivera-Comparán,\* Mayra Aidé Santillán-García,<sup>‡</sup> Alonso Gómez-Negrete,\*  
Leoncio Peregrino-Bejarano,\* Jessie Nallely Zurita-Cruz<sup>§</sup>

\* Clínica de Excelencia en Errores Innatos del Metabolismo (CEEIM). <sup>‡</sup> Residente de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>§</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México.

#### RESUMEN

**Introducción:** la acrodermatitis dismetabólica se puede presentar en pacientes con errores innatos del metabolismo, como en la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (EOJA). **Descripción del caso:** se trata de un paciente masculino que a los ocho días de vida presentó hipotonía, letargo, anorexia, apneas y cianosis. Por las manifestaciones neurológicas se sospecha de error innato del metabolismo, solicitando tamiz metabólico. Debido a niveles plasmáticos elevados de leucina, isoleucina y valina se establece diagnóstico de EOJA, iniciando dieta libre de estos aminoácidos. A los cinco meses de edad se identifica con dermatosis diseminada: placas eritematoescamosas confluentes, mal delimitadas, con lo cual se considera que cursa con acrodermatitis dismetabólica; tras siete días de ajustar terapia se observó mejoría de las lesiones dermatológicas. Se mantuvo estable hasta los dos años, cuando reingresa por exacerbación de la dermatosis y acidosis metabólica; pero a pesar del manejo intensivo el paciente fallece. **Conclusiones:** en la acrodermatitis dismetabólica, las lesiones cutáneas pueden ser un marcador de descompensación de una enfermedad metabólica, por lo que se requiere conocer esta entidad para otorgar tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** acrodermatitis, enfermedad de orina de jarabe de arce, dermatitis, aminoácidos, errores innatos del metabolismo.

#### ABSTRACT

**Introduction:** dysmetabolic acrodermatitis can occur in patients with inborn errors of metabolism, such as maple syrup urine disease (MSUD). **Case description:** this is a male patient who, at eight days of age, presented hypotonia, lethargy, anorexia, apneas and cyanosis. Due to the neurological manifestations, an inborn error of metabolism is suspected, requesting metabolic screening. Due to elevated plasma levels of leucine, isoleucine and valine, a diagnosis of MSUD was established, starting a diet free of these amino acids. At five months of age, he was identified with disseminated dermatosis: confluent erythematous plaques, poorly delimited, considered as dysmetabolic acrodermatitis; after seven days of adjusting therapy, improvement of the dermatological lesions was observed. He remained stable until 2 years of age, when he was readmitted for dermatosis exacerbation and metabolic acidosis; however, the patient died despite intensive care management. **Conclusions:** in dysmetabolic acrodermatitis, skin lesions can be a marker of decompensation of a metabolic disease. Early identification of this complication can help offer timely treatment.

**Keywords:** acrodermatitis, maple syrup urine disease, dermatitis, amino acids, inborn errors of metabolism.

**Correspondencia:** Jessie Nallely Zurita-Cruz, E-mail: zuritajn@hotmail.com

**Citar como:** Rivera-Comparán EA, Santillán-García MA, Gómez-Negrete A, Peregrino-Bejarano L, Zurita-Cruz JN. Acrodermatitis dismetabólica. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(4): 162-166. <https://dx.doi.org/10.35366/114767>

## INTRODUCCIÓN

La acrodermatitis dismetabólica es una patología que se caracteriza por dermatitis periorificial acral, alopecia y diarrea que se asemejan a la acrodermatitis enteropática, pero que, a diferencia de ésta, los valores de zinc se encuentran normales. Esta entidad se ha observado en algunos trastornos metabólicos como acidemia metilmalónica (AMM), acidemia propiónica (AP), deficiencia de cofactor del molibdeno, citrulinemia, fenilcetonuria y enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (EOJA), entre otros.<sup>1-3</sup>

La EOJA es un error innato del metabolismo de herencia autosómica recesiva, con una incidencia de 1 por 185,000 recién nacidos.<sup>4</sup> Se han identificado al menos 63 mutaciones en los diferentes fenotipos.<sup>5,6</sup> Se caracteriza por un defecto en el complejo de la enzima  $\alpha$ -cetoácido deshidrogenasa, que produce incremento de aminoácidos de cadena ramificada en el plasma (leucina, isoleucina y valina) y  $\alpha$ -cetoácidos en orina; la producción de aloisoleucina produce el olor característico de jarabe de arce. Esta enfermedad tiene variaciones en cuanto en su espectro clínico y, hasta el momento, se han descrito más de 12 variantes clínicas.<sup>7</sup>

Los datos clínicos más frecuentes son: retraso en el desarrollo desde el periodo neonatal, con alteraciones para la deglución, vómitos, dificultad respiratoria, letargo, hipotonía, convulsiones, además del olor a jarabe de arce en el cerumen, orina y piel. Los pacientes que no reciben tratamiento tienen una mala evolución, desarrollando complicaciones neurológicas irreversibles con movimientos estereotipados, además de descompensación metabólica y muerte. El tratamiento consiste en la restricción dietética de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA, por sus siglas en inglés) y un control metabólico cercano. Los resultados clínicos son, en general, buenos cuando el tratamiento se inicia de manera temprana.<sup>8,9</sup>

El objetivo de este artículo es presentar el caso de un lactante con diagnóstico de EOJA que desarrolló acrodermatitis dismetabólica, que es una complicación poco común en estos pacientes.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, originario y residente de Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Hijo de madre de 28 años, con asma pero sin tratamiento farmacológico; el padre de 32 años, aparentemente sano. Niegan consanguinidad. Dos hermanos varones de 10 y nueve años, respectivamente; este último con labio y paladar hendido.

De los antecedentes familiares, por la rama materna diabetes mellitus tipo 2 y cáncer cervicouterino; mientras que hipertensión arterial por rama paterna.

El paciente fue obtenido por cesárea, debido a que los dos embarazos previos se resolvieron por la misma vía. El control prenatal fue a partir del primer mes; el embarazo cursó sin problemas, se realizaron tres ultrasonidos prenatales, que fueron reportados como normales. Nació a las 38 semanas de gestación; respiró y lloró al nacer, sólo ameritó maniobras básicas de reanimación, pero se desconoce calificación de Apgar; el peso fue 3.4 kg y la longitud de 49 cm. Se egresó con la madre sin complicaciones a las 72 horas de vida. Se aplicaron vacuna BCG y hepatitis B.

A los ocho días de vida presentó cuadro clínico caracterizado por hipotonía, letargo, anorexia, succión débil, apneas y cianosis. Se sospechó en sepsis neonatal tardía y recibió tratamiento antimicrobiano empírico, sin documentar sitio de infección, pero tuvo mala evolución, ya que las manifestaciones neurológicas persistieron. En vista de hipotonía e hipoactividad, se sospechó un error innato del metabolismo. Se realizó un primer tamiz metabólico con reporte de leucina-isoleucina 2,087  $\mu\text{mol/L}$ , posteriormente segunda prueba de aminoácidos en sangre con determinación leucina 3,048  $\mu\text{mol/L}$ , valina 446  $\mu\text{mol/L}$ , isoleucina 206  $\mu\text{mol/L}$ . Con lo anterior, se estableció el diagnóstico de EOJA. Pero también se documentó enfermedad por reflujo gastroesofágico y alteración en la mecánica de la deglución, realizando funduplicatura y gastrostomía.

Tras la confirmación de EOJA, a los tres meses de edad se inició tratamiento dietético con fórmula libre de leucina, valina e isoleucina. A los cinco meses de edad fue evaluado en la clínica de errores innatos del metabolismo (CEIM), encontrando al paciente despier-to, hipoactivo, con llanto débil, adecuada coloración de piel, bien hidratado, sin olor *sui generis*. Se identificó paladar ojival y alto, sin detectar problemas en corazón y pulmones, y tampoco visceromegalias. En el sitio de inserción de sonda de gastrostomía había eritema periestomal por fuga de líquido. Las extremidades con hipotonía generalizada. Se observó dermatosis diseminada que afectaba región peribucal, cara anterior y posterior de abdomen, extremidades y de región genital y perianal; estas lesiones se describieron como: múltiples placas eritematoescamosas confluentes, mal delimitadas, que no desaparecían a la digitopresión y sin huellas de rascado. En piel cabelluda se encontró alopecia, así como zonas de eritema y escama amarillenta laminar, adherida con firmeza.

Es conveniente señalar que las lesiones dérmicas ya habían sido identificadas en el hospital de referencia, y fueron catalogadas como acrodermatitis enteropática; por lo que se prescribió tratamiento con esteroides tópicos y sulfato de zinc, pero sin observar mejoría. Por el diagnóstico de EOJA y la falta de respuesta terapéutica, en la CEIM se consideró que se trataba de una acrodermatitis dismetabólica, por lo que se ajustó la prescripción dietética, incrementando el aporte de isoleucina. Con el cambio, siete días después el paciente mostró mejoría de las lesiones dérmicas (*Figura 1*).

El paciente se mantuvo estable hasta la edad de dos años, con dieta libre de isoleucina, leucina y valina, así como prescripción de vitaminas y minerales. Sin embargo, presentó exacerbación de la dermatosis, a lo cual se agregó sepsis por *Klebsiella pneumoniae* y acidosis metabólica con anión gap elevado, progresando a falla orgánica múltiple y muerte.

## DISCUSIÓN

Durante la última década se han descrito casos de lesiones dérmicas similares a la acrodermatitis en-



**Figura 1: A-D)** Placas eritematoescamosas confluentes, mal delimitadas en región toracoabdominal y brazo derecho. Mejoría de las lesiones posterior al ajuste en la prescripción dietética, al incrementarse el aporte de isoleucina.

teropática, pero no relacionados con la deficiencia de zinc, a lo cual se ha denominado acrodermatitis acidémica, metabólica o dismetabólica; esta entidad se encuentra asociada a aminoacidopatías como las acidemias orgánicas (acidemia metilmalónica [AMM], la acidemia propiónica [AP] y EOJA). También se han descrito casos con lesiones similares en la deficiencia de biotina, deficiencia de ácidos grasos libres e incluso con déficits específicos de algunos aminoácidos como valina.<sup>10</sup> Las principales enfermedades asociadas a este tipo de acrodermatitis se encuentran en la *Tabla 1*.<sup>11,12</sup>

En la serie de casos reportada por Domínguez-Cruz y colaboradores, se presentan cinco pacientes con metabopatías asociado a acrodermatitis dismetabólica, de los cuales dos tenían AMM, dos con AP y uno con deficiencia de cofactor del molibdeno. Según su casuística, estimaron una incidencia de dermatosis en un caso por cada 100 pacientes con enfermedad metabólica.<sup>13</sup>

Por su parte, Tabanlıoğlu y colaboradores<sup>9</sup> describieron 12 pacientes, de los cuales nueve (69%) tenían acidemias orgánicas (EOJA, AMM y AP). En promedio, la duración de la acrodermatitis fue de  $25.2 \pm 15.7$  días (variación: 7-60 días), siendo el área del pañal (100%), extremidades (93.7%), tronco (43.7%) y cara (31.2%) las zonas más afectadas. El nivel de zinc en plasma fue normal en siete casos.<sup>9</sup>

Al igual que nuestro paciente, en la mayoría de los pacientes que han sido reportados se describe que las lesiones dérmicas son crónicas, bilaterales y a nivel periorifical, que se presenta durante eventos de descompensación metabólica.<sup>14</sup>

La fisiopatología de la acrodermatitis dismetabólica no es clara;<sup>3</sup> sin embargo, los pacientes con acidemias orgánicas requieren, como parte del tratamiento, dietas restringidas en proteínas de manera permanente. Esta situación puede conducir a la deficiencia o depleción de aminoácidos específicos, vitaminas o de oligoelementos, lo cual puede generar las manifestaciones cutáneas semejantes a acrodermatitis enteropática.<sup>1,13</sup> Por ejemplo, en la mayoría de los casos se ha evidenciado niveles disminuidos de algún aminoácido; en pacientes con fenilcetonuria se ha identificado que la fenilalanina en plasma está disminuida, mientras que deficiencia de isoleucina se ha observado en pacientes con acidemia propiónica. En todos estos pacientes, tras reemplazo de aminoácidos deficientes se ha visto una respuesta clínica favorable.<sup>15</sup>

El diagnóstico diferencial en pacientes con lesiones dérmicas de presentación generalizada, con eritema erosivo, lesiones vesiculobulosas, glositis y queilitis periorifical, incluye a la acrodermatitis enteropática,

**Tabla 1:** Enfermedades metabólicas asociadas a acrodermatitis dismetabólica.

Grupo de enfermedad	Enfermedad específica
Acidemias orgánicas	Acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, acidemia glutárica tipo I, deficiencia de biotinidasa
Aminoacidopatías	Enfermedad de Hartnup, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, fenilcetonuria, hiperglucemia no cetósica, trastorno de degradación de isoleucina congénita
Alteraciones en el ciclo de la urea	Deficiencia de ornitina transcarbamilasa, citrulinemia, deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa
Trastorno de beta oxidación de ácidos grasos	De cadena corta, cadena media y cadena larga

psoriasis, dermatitis atópica o dermatitis del pañal.<sup>13</sup> Algunos otros investigadores, como Maguire y equipo<sup>16</sup> sugieren que las lesiones dérmicas asociadas a trastornos del metabolismo pueden tener características similares al síndrome de piel escaldada estafilocócica, particularmente en neonatos.<sup>16</sup>

Los hallazgos histopatológicos han sido diversos, como queratinocitos con palidez citoplasmática relativa y vacuolización en la mitad superior de la epidermis. También se han identificado queratinocitos apoptóticos de manera ocasional. Estas características histológicas se asociaron a deficiencias nutricionales. Además, se ha descrito paraqueratosis difusa y necrosis de los queratinocitos, cuyas causas parecen ser por deficiencia de aminoácidos esenciales.<sup>10,16</sup> La inmunofluorescencia directa ha sido negativa.

El cuadro clínico de la acrodermatitis dismetabólica puede ser agudo o crónico, puede ser difícil de diagnosticar, ya que es parecido a diferentes enfermedades, por lo que se requiere de un alto nivel de sospecha, puesto que para el manejo de esta complicación se necesita ajustar el régimen alimenticio.<sup>16</sup>

En general, como el caso que se reporta, los pacientes responden rápidamente al tratamiento, el cual incluye una dieta adecuada junto con la suplementación de isoleucina o el aminoácido específico que se encuentra deficiente. Se ha demostrado que la mayoría alcanza remisión completa de las lesiones en menos de dos semanas (entre dos y 10 días).<sup>6,13</sup> Para prevenir esta complicación se debe evitar el desequilibrio de aminoácidos mediante la monitorización sérica frecuente.<sup>4,17</sup>

## CONCLUSIONES

La acrodermatitis dismetabólica es un síndrome que engloba la presencia de erupciones similares a acro-

dermatitis enteropática, que aparece en pacientes con enfermedades metabólicas, pero con niveles normales de zinc.

## REFERENCIAS

1. Sojo Aguirre A, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Martínez Ezquerra N, Maruri Elizalde M, Sanjurjo Crespo P. Acrodermatitis pseudoenteropática en la acidemia propiónica [Enteropathic-like acrodermatitis in propionic acidemia]. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(2): 197-198.
2. Umaphathi KK, Thavamani A. Acrodermatitis dysmetabolica in phenylketonuria. *Pediatr Neonatol*. 2019; 60(2): 229-230.
3. Flores K, Chikowski R, Morrell DS. Acrodermatitis dysmetabolica in an infant with maple syrup urine disease. *Clin Exp Dermatol*. 2016; 41(6): 651-654.
4. Chapman KA, Gramer G, Viall S, Summar ML. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Mol Genet Metab Rep*. 2018; 15(2): 106-109.
5. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L et al. Elevada mortalidad y discapacidad en niños mexicanos con enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (EOJA). *Gac Med Mex*. 2007; 143(3): 197-201.
6. Uaariyapanichkul J, Saengpanit P, Damrongphol P, Suphapeetiporn K, Chomtho S. Skin lesions associated with nutritional management of maple syrup urine disease. *Case Rep Dermatol Med*. 2017; 2017: 3905658.
7. Simon E, Flaschker N, Schadewaldt P, Langenbeck U, Wendel U. Variant maple syrup urine disease (MSUD)--the entire spectrum. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29(6): 716-724.
8. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, Klee EW, Atwal PS. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017; 10: 57-66.
9. Tabanlıoğlu D, Ersoy-Evans S, Karaduman A. Acrodermatitis enteropathica-like eruption in metabolic disorders: acrodermatitis dysmetabolica is proposed as a better term. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26(2): 150-154.
10. Vitoria Miñana I, Dalmau Serra J. Lesiones semejantes a las acrodermatitis enteropática en la acidemia metilmalónica por déficit de valina [Enteropathic acrodermatitis-like lesions in valine deficiency methylmalonic acidemia]. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(1): 96-97.

11. Rosa J, Fraga AB, de Carvalho R, Maia AL, Rodrigues AL, Gomes MF. Acrodermatitis dysmetabolica as a sign of methylmalonic aciduria decompensation. *Clin Case Rep*. 2018; 6(6): 1048-1050.
12. Ross B, Kumar M, Srinivasan H, Ekbote AV. Isoleucine deficiency in a neonate treated for maple syrup urine disease masquerading as acrodermatitis enteropathica. *Indian Pediatr*. 2016; 53(8): 738-740.
13. Dominguez-Cruz J, Bueno-Delgado M, Bernabeu-Wittel J, Delgado-Pecellin C, Conejo-Mir J. Acrodermatitis acidemica: experience of 5 years in Andalusia. *Pediatr Dermatol*. 2010; 27(2): 218-219.
14. Bodemer C, De Prost Y, Bachollet B, Poggi F, Teillac-Hamel D, Fraitag S, Saudubray JM. Cutaneous manifestations of methylmalonic and propionic acidemia: a description based on 38 cases. *Br J Dermatol*. 1994; 131(1): 93-98.
15. Gupta N, Jain P, Kabra M, Gulati S, Sethuraman G. Acrodermatitis dysmetabolica--report of two cases. *Indian J Pediatr*. 2015; 82(9): 869-870.
16. Maguire CA, Chong H, Ramachandran R, Popoola J, Akhras V, Singh M. Acrodermatitis acidemia. *Clin Exp Dermatol*. 2018; 43(3): 315-318.
17. Campuzano-García AE, Castanedo-Cázares JP. Nutritional deficiency dermatitis related to branched-chain amino acid restriction in a child with maple syrup urine disease. *Dermatol Online J*. 2019; 25(9): 13030/qt53k0s8f7.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.