

DOI: 10.15690/vsp.v19i1.2084

Е.Ю. Хорошева^{1, 2}, К.П. Кузьмичева¹, Е.Б. Храмова¹, О.А. Рычкова¹, Н.Е. Горохова², Е.И. Малинина¹¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация² Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Российская Федерация

Клинический случай редкого варианта наследственного дерматоза: энтеропатический акродерматит

Контактная информация:

Хорошева Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета Тюменского ГМУ

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54А, тел.: +7 (3452) 28-74-70, e-mail: dr.khorosheva@gmail.com

Статья поступила: 05.12.2019 г., принята к печати: 26.02.2020 г.

Обоснование. Энтеропатический акродерматит является редкой формой наследственных дерматозов. Дебют заболевания у детей ассоциирован с прекращением грудного вскармливания и началом использования продуктов на основе коровьего молока, что затрудняет дифференциальную диагностику акродерматита и аллергодерматозов. Настороженность специалистов в отношении цинкдефицитных состояний при периорифициальном дерматите в сочетании с алопецией и диареей у детей раннего возраста позволит своевременно установить верный диагноз и определить тактику терапии. **Описание клинического случая.** В статье представлено описание клинического случая эрозивно-десквамативного акродерматита в сочетании с алопецией и сниженной концентрацией цинка в сыворотке крови. Показана положительная динамика поражения кожи при назначении терапии препаратом сульфата цинка. **Заключение.** Наличие периорифициального дерматита у ребенка любого возраста требует исключения цинкдефицитных состояний.

Ключевые слова: дети, клинический случай, дефицит цинка, энтеропатический акродерматит, эрозивно-десквамативный дерматит, периорифициальный дерматит, эрозии, сульфат цинка.

(Для цитирования: Хорошева Е.Ю., Кузьмичева К.П., Храмова Е.Б., Рычкова О.А., Горохова Н.Е., Малинина Е.И. Клинический случай редкого варианта наследственного дерматоза: энтеропатический акродерматит. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (1): 40–45. doi: 10.15690/vsp.v19i1.2084)

ОБОСНОВАНИЕ

Наследственные (генные) дерматозы насчитывают множество форм с различной частотой встречаемости отдельных нозологий и имеют разнообразную клиническую симптоматику, в связи с чем диагностика редких заболеваний может вызывать определенные трудности у специалистов. Вместе с тем поражения кожи,

особенно в сочетании с патологией внутренних органов, оказывают негативное влияние на качество жизни не только самого пациента, но и членов его семьи. Верификация диагноза наследственных и ненаследственных дерматозов определяет не только тактику терапии патологического процесса, но и служит основанием для разработки стратегии профилактики обострений,

Elena Y. Khorosheva^{1, 2}, Kseniya P. Kuzmicheva¹, Elena B. Khramova¹, Olga A. Rychkova¹, Natalya E. Gorokhova², Elena I. Malinina¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation² Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russian Federation

Clinical Case of Rare Variant of Inherited Dermatoses: Acrodermatitis Enteropathica

Background. Acrodermatitis enteropathica is the rare form of inherited dermatoses. The disease onset in children is associated with the ab lactation and the beginning of cow milk products use, that makes differential diagnosis of acrodermatitis and allergic dermatoses pretty difficult. The caution of specialists to hypozincemia at periorificial dermatitis combined with alopecia and diarrhea in infants will allow to establish correct diagnosis and choose management timely. **Clinical Case Description.** The clinical case of erosive-desquamative dermatitis combined with alopecia and hypozincemia is presented in this article. Positive dynamics of skin lesion due to administration with zinc sulfate medication is shown. **Conclusion.** The presence of periorificial dermatitis in the child of any age requires to perform the differential diagnosis for zinc deficiency conditions.

Key words: children, clinical case, hypozincemia, acrodermatitis enteropathica, erosive-desquamative dermatitis, periorificial dermatitis, erosions, zinc sulfate.

(For citation: Khorosheva Elena Y., Kuzmicheva Kseniya P., Khramova Elena B., Rychkova Olga A., Gorokhova Natalya E., Malinina Elena I. Clinical Case of Rare Variant of Inherited Dermatoses: Acrodermatitis Enteropathica. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (1): 40–45. doi: 10.15690/vsp.v19i1.2084)

лежит в основе медико-генетического консультирования по прогнозу потомства и т.д. Следует отметить, что чувствительность и специфичность методов дифференциальной диагностики редких наследственных заболеваний, в том числе дерматозов, по-прежнему во многом зависят от знаний специалистов, проводящих обследование пациентов [1].

В середине 30-х годов прошлого века шведским дерматологом O. Brandt (на которого ссылается N. Danbolt) впервые описана своеобразная форма хронического дерматоза младенцев в сочетании с нарушениями обмена веществ и функций желудочно-кишечного тракта [2]. Значительно позже был доказан наследственный характер дерматоза, названного энтеропатическим акродерматитом, и определены нарушения последовательности в гене *SLC39A4*, расположенного на хромосоме 8q24.3, кодирующего трансмембранный белок (Zip4), необходимый для абсорбции поступающего с пищей цинка в двенадцатиперстной и тощей кишке [3, 4].

В статье представлены описание клинического наблюдения редкого заболевания — энтеропатического акродерматита, особенности диагностического поиска и результаты проведенной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик А., славянин, с рождения проживает в сельской местности Тюменской обл. В возрасте 1 года 7 мес обратился в детское приемное отделение ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» (Тюмень, Россия) с жалобами на зудящие высыпания на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей с наличием участков отслоения кожи, изменением общего самочувствия в виде беспокойства, нарушения сна.

Анамнез жизни, собранный со слов матери: осложненное течение первой (настоящей) беременности в виде угрозы прерывания, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Роды срочные, самостоятельные, вес при рождении 2866 г. Специфическая постнатальная профилактика рахита не проводилась. Против гемофильной, пневмококковой инфекции не привит.

Наследственный анамнез: у отца ребенка — бронхиальная астма, аллергическая реакция в виде крапивницы на цитрусовые. Обращает внимание наличие у матери лицевых дизморфий («птичье» лицо, прогнатия, аномалия положения отдельных зубов).

Анамнез заболевания. Со слов матери, в 8 мес, после полного завершения периода грудного вскармливания, при введении в рацион адаптированной молочной смеси у ребенка впервые появились одиночные высыпания на коже коленных суставов, тыльных поверхностях кистей и стоп, дистальных фалангах пальцев кистей и стоп, сопровождаемые зудом. Самочувствие ребенка не страдало, за медицинской помощью не обращались. Патологический процесс носил прогредиентный характер: за 5 мес количество и распространенность кожных элементов увеличились, появились эрозии, кровоподтеки. По данным медицинской документации, ребенок впервые осмотрен дерматологом в возрасте 1 года 2 мес, диагностирована стрептодермия, назначена терапия: бацитрацин + неомицин, кожный антисептик в течение 4 нед, затем с учетом отсутствия эффекта и появления новых эрозивно-десквамативных элементов в области гениталий, перианальной, перiorальной областей назначена комбинированная топическая терапия с противомикробным и антимикотическим действием (Левосин, мазь) и гидрокортизоновая

мазь, каждая курсом по 3–4 нед с перерывами 1–2 нед. Топическая терапия в течение 5 мес без эффекта. Учитывая отсутствие динамики на фоне консервативной терапии, родители самостоятельно обратились в детское приемное отделение ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1».

Физикальные данные

Состояние ребенка при поступлении средней степени тяжести. Сознание ясное. Реакция ребенка на осмотр резко негативная. Масса тела 9,1 кг, рост 74 см, индекс массы тела 16,4, SD роста -1,76. Температура тела 36,4°C. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Обращают внимание выступающий («олимпийский») лоб, «лягушачий живот», наличие диффузной алопеции. На фоне общей бледности кожных покровов в перiorальной, параорбитальной зонах, в области крыльев носа, на щеках определяются эрозивно-десквамативные очаги округлой формы с наличием серозно-геморрагических корочек. На коже верхних и нижних конечностей в области кистей и стоп — множественные округлые эрозии, покрытые плотными серозными и серозно-геморрагическими корками, на разгибательных поверхностях фаланг пальцев и в области комиссур губ — кровоточащие трещины. На коже ягодиц, мошонки, полового члена, голеней и предплечий — обширные умеренно инфильтрированные пятна, округлые эрозии, покрытые серозными и серозно-геморрагическими корками (рис. 1). Кожа в области пятен визуально истончена. Отмечается гиперемия слизистых оболочек век с наличием серозно-гнояного отделяемого по утрам. Деформация ногтевых пластинок, множественные паронихии. Со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы патологии не определено.

Рис. 1. Пациент А., 1 год 7 мес: поражение кожи и дериватов при обращении в стационар

Fig. 1. Patient A., 1 y 7 m: lesion of the skin and its appendages on presentation to clinic



Примечание. А–В — дерматит вокруг естественных отверстий, Г — высыпания на кистях, поражение ногтевых пластин, Д — высыпания на коленях, голеностопных суставах, Е — алопеция.

Note. А–В — dermatitis around natural orifices, Г — rash on hands, nail disorder, Д — rash on knees, ankles, Е — alopecia.

Живот увеличен в размере за счет мышечной гипотонии, доступен пальпации во всех отделах, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Периферические лимфоузлы интактны. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Нарушений стула не зафиксировано.

Предварительный диагноз

Ребенок был госпитализирован для дальнейшего обследования и лечения с диагнозом «Атопический дерматит, распространенная форма, обострение? Пиодермия».

Динамика и исходы

Ниже приведены результаты исследований, имеющих отношение к дифференциальной диагностике.

Лабораторное и инструментальное обследование. В общем анализе крови при поступлении и на 7-й день госпитализации отмечен тромбоцитоз, отражающий, по нашему мнению, воспалительный процесс. Также отмечено незначительное снижение уровня щелочной фосфатазы, имеющее диагностическую ценность при цинкдефицитных состояниях (табл. 1) [4].

Таблица 1. Данные лабораторных исследований при поступлении и на 7-е сут госпитализации
Table 1. Laboratory findings at admission and on the 7th day of hospitalization

Показатель	Результат исследования	Референсные значения
Общий анализ крови		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,69 (8,36)*	3,8–9,8
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,28 (4,43)	2,7–4,9
Гемоглобин, г/л	116 (121)	110–140
Средний объем эритроцита (MCV), фл	80,6 (81,7)	77–115
Среднее содержание гема (MCH), пг	27,1 (27,3)	26–34
Средняя концентрация гема в эритроците (MCHC), г/л	336 (334)	290–370
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	676 (603)	180–380
Коэффициент анизотропии эритроцитов (RDW-SD), фл	35,9 (36,7)	37–54
Коэффициент анизотропии эритроцитов (RDW-CV), %	12,7 (12,7)	12–15
Ширина распределения тромбоцита (PDW), фл	8,7 (9,8)	9–17
Средний объем тромбоцита (MPV), фл	8,6 (9,1)	8–11
P-LCR коэффициент крупных тромбоцитов, %	14,4 (18,2)	13–43
Тромбокрит (PCT), %	0,58	0,17–0,54
Гематокрит (HCT), %	34,5 (36,2)	28–42
Нейтрофилы, %	35 (17,4)	30–50
Лимфоциты, %	46,4 (63,3)	45–70
Моноциты, %	13,4 (15,1)	4–12
Базофилы, %	0,4 (0,7)	0–2,5
Эозинофилы, %	4,8 (3,5)	1–5
Анализ крови биохимический общетерапевтический		
Общий белок, г/л	67,7	56–85
Щелочная фосфатаза, Ед/л	132	156–369
Иммунологические показатели		
Циркулирующие иммунные комплексы 7,0%	22	0–40
Циркулирующие иммунные комплексы 5,0%	79	30–80
Циркулирующие иммунные комплексы 3,5%	298	80–300
С3 компонент комплемента, г/л	1,17	0,90–2,10
С4 компонент комплемента, г/л	0,28	0,10–0,40
IgM, МЕ/мл	1,2	0,19–1,46
IgA, г/л	1	0,20–1,00
IgG, г/л	9,2	4,5–9,2
IgE общий, МЕ/мл	333,8	0–50
Антитела к ds ДНК, МЕ/мл	22	0–25
Копрологическое исследование		
Йодофильная флора, п/зр.	+	-
Крахмал внутриклеточный, п/зр.	+	-

Таблица 1. Продолжение

Показатель	Результат исследования	Референсные значения
Крахмал внеклеточный, п/зр.	н/о	Единичный
Растительная клетчатка перевариваемая, п/зр.	2–3	Единичный
Растительная клетчатка неперевариваемая, п/зр.	н/о	Единичный
Мышечные волокна непереваренные, п/зр.	1–2	Единичный
Мышечные волокна переваренные, п/зр.	1–2	Единичный
рН среды	7	-
Цвет	Коричневый	Коричневый
Консистенция	Мягкий	-
Форма	Оформленный	Оформленный
Грибы, п/зр.	н/о	Отсутствуют
Кишечный эпителий, п/зр.	н/о	Единичный
Кристаллы, п/зр.	н/о	Единичный
Соединительные волокна, п/зр.	н/о	Единичный
Яйца гельминтов	н/о	Отсутствуют
Лейкоциты, п/зр.	0–1	Единичный
Эритроциты, п/зр.	0–1	Единичный
Мыла, п/зр.	н/о	Единичный
Соли жирных кислот, п/зр.	н/о	Единичный
Жир нейтральный, п/зр.	н/о	Отсутствует
Определение уровня цинка в сыворотке крови		
Цинк, мкг/л	0,2	0,75–1,5

Примечание. * — в скобках указаны значения показателей на 7-е сут госпитализации, п/зр. — в поле зрения, н/о — не обнаружены.
 Note. * — values for the 7th day of hospitalization are in brackets, п/зр. — in the field of vision, н/о — not detected.

Терапия в стационаре. Антигистаминные препараты, эмоленты, противовоспалительные нестероидные препараты — 4 сут, препараты цинка. На 5-е сут терапии зафиксирована выраженная положительная динамика по течению дерматита (рис. 2).

Прогноз

Пациенту показана пожизненная терапия препаратами цинка с коррекцией дозы сульфата цинка до 1–2 мг/кг массы тела. Прогноз болезни благоприятный.

Временная шкала (рис. 3)

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика дерматозов сложна и многообразна ввиду выраженного клинического полиморфизма. Сочетание различных патологических симптомов, возраст появления первых признаков заболевания, особенности локализации и характер элементов кожной сыпи, результаты биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований, оценка эффективности топической и/или системной терапии лежат в основе верификации диагноза наследственных или ненаследственных дерматозов.

У нашего пациента первые клинические симптомы заболевания появились в возрасте 8 мес — после завершения грудного вскармливания и перевода ребенка на искусственное вскармливание молочной смесью на основе коровьего молока; при осмотре в возрасте 1 года 7 мес обращали внимание периорифициальная

Рис. 2. Пациент А., 1 год 7 мес: динамика кожных проявлений на 7-е сут терапии сульфатом цинка

Fig. 2. Patient A., 1 y 7 m: dynamics of skin manifestations on the 7th day of therapy with zinc sulfate

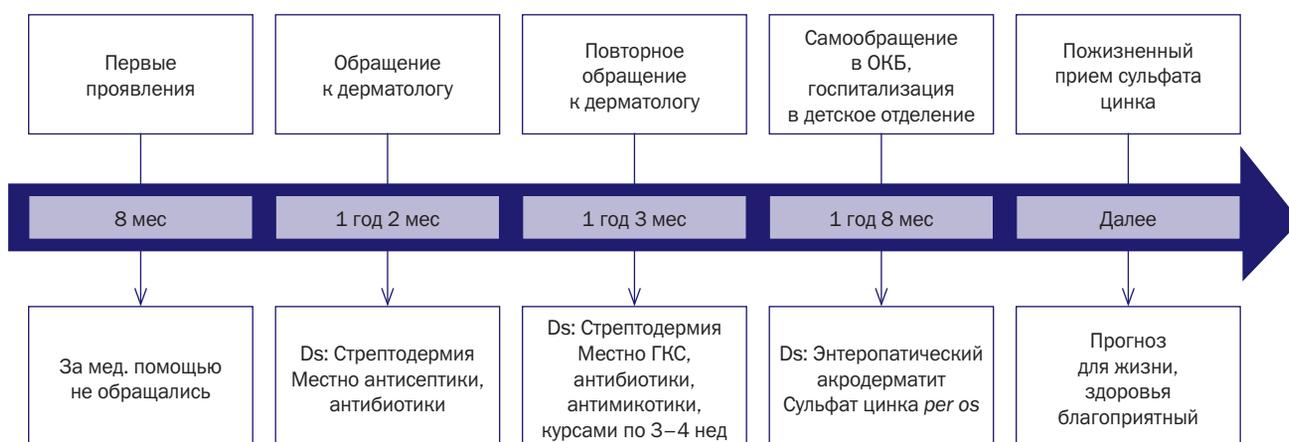


Примечание. А — купирование периорифициального дерматита; Б, В — положительная динамика дерматита на разгибательных поверхностях коленных суставов.

Note. А — relief of periorificial dermatitis; Б, В — positive changes of dermatitis on extensor surface of knee joints.

Рис. 3. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз

Fig. 3. Disease course, key events and prognosis



локализация акродерматита и наличие алопеции. Вместе с тем у ребенка отсутствовали проявления синдрома мальабсорбции; не установлены факты алиментарных нарушений (ограничения в рационе, вегетарианство), а также факты непереносимости каких-либо продуктов питания. По результатам неонатального скрининга врожденных и наследственных заболеваний исключена фенилкетонурия, имеющая схожие с акродерматитом поражения кожных покровов. При уточнении анамнеза жизни, по данным медицинской документации и со слов матери, отсутствовали указания на наличие повторной рвоты, судорожного синдрома и эпизодов нарушения сознания, лихорадки без очага инфекции. Таким образом, из диагностического поиска был исключен ряд наследственных болезней обмена с поражением кожи. С учетом особенностей клинической картины и отсутствия эффекта от длительной терапии топическим стероидсодержащим препаратом у пациента заподозрено системное заболевание вследствие дефицита цинка.

Известно, что недостаток цинка в организме человека вызывает снижение ферментативной активности и синтеза нуклеиновых кислот, нарушение обмена триптофана, угнетение клеточного и гуморального иммунитета [5]. Цинк оказывает влияние на рост и пролиферацию клеток всего организма, в том числе пищеварительной

системы [5]. Процесс «обновления» энтероцитов требует постоянного присутствия достаточной концентрации цинка в кишечнике. К клиническим проявлениям дефицита цинка относят задержку роста, поражение кожного покрова, в том числе развитие околоротового, перианального и акрального дерматитов, а также наличие перхоти, угревой болезни и различных форм опрелостей, угнетение аппетита, заторможенность, апатичность, медленное заживление ран, нейросенсорные и иммунные нарушения [5]. Дефицит цинка может носить как врожденный/наследственный, так и приобретенный характер (табл. 2) [5].

Врожденный дефицит цинка (энтеропатический акродерматит) характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и встречается в мире с частотой 1–5/500 000. В России истинная распространенность энтеропатического акродерматита неизвестна [3]. В настоящее время описаны 34 мутации в гене *SLC39A4*, ответственные за функцию кишечного транспортера цинка ZIP4 [4]. Дебют заболевания у младенцев ассоциирован с прекращением/отсутствием грудного вскармливания и применением продуктов на основе коровьего молока, поскольку материнское молоко содержит цинковые лиганды, которые способствуют его абсорбции, тем самым маскируя дефицит цинка у ребенка на есте-

Таблица 2. Этиология дефицита цинка (адапт. из [5])

Table 2. Zinc deficiency etiology (adaptation from [5])

Типы дефицита цинка	Причины дефицита цинка у пациентов различного возраста
Тип I (недостаточное потребление)	Новорожденные: транзиторный неонатальный дефицит цинка (может быть связан с мутацией гена <i>SLC30A2</i> , кодирующего цинк-транспортер ZnT2 у матери). Младенцы: низкий уровень цинка у кормящих матерей; низкий уровень цинка в грудном молоке. Дети, взрослые: парентеральное питание; нервная анорексия; булимия
Тип II (повышенные потери)	Гастроинтестинальная патология: упорная диарея; кишечные свищи; цирроз печени. Прием медикаментов: диуретики. Медицинские вмешательства: гемодиализ. Иные причины: хронические болезни почек; сахарный диабет; прием алкоголя; обширные ожоги; гемолиз
Тип III (синдром мальабсорбции)	Наследственные заболевания: энтеропатический акродерматит; муковисцидоз. Гастроинтестинальная патология: болезнь Крона; язвенный колит; целиакия; синдром короткой кишки; синдром раздраженного кишечника; болезни печени и поджелудочной железы. Прием медикаментов: пеницилламин; диуретики; вальпроаты. Медицинские вмешательства: бариатрическая хирургия. Иные причины: высокое потребление фитиновой кислоты, меди, железа
ТИП IV (повышенные потребности)	Младенцы: недоношенные дети. Взрослые: период лактации у женщин; пожилой возраст

ственном вскармливании [5, 6]. Диагностика энтеропатического акродерматита основана на клинических симптомах (наличие периорифициального акродерматита, алопеции, диареи) и определении низкого уровня цинка в сыворотке крови. В лечении применяют цинка оксид по 0,03–0,15 г/сут в зависимости от возраста пациента и тяжести течения заболевания; при клиническом выздоровлении дозу цинка снижают до поддерживающей, которая может не превышать 8 мг/сут [4, 5, 7]. По данным литературы, при назначении лечебной дозы препаратов цинка отмечается быстрая (за 5–7 дней) положительная динамика клинических симптомов [7, 8], имевшая место и в нашем клиническом случае: значительное улучшение состояния пациента наблюдалось на 5-е сут применения сульфата цинка. Длительность терапии поддерживающей дозой препарата цинка определяется индивидуально, но, как правило, лечение не прекращают до периода полового созревания ввиду риска рецидива при отмене терапии [6–8]. В описываемом клиническом случае пациенту показана пожизненная терапия препаратами цинка с контролем уровня микроэлемента в сыворотке крови; долгосрочный прогноз течения заболевания благоприятный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энтеропатический акродерматит относится к редким формам наследственных дерматозов. Настороженность специалистов, занимающихся лечением заболеваний кожи, в отношении цинкдефицитных состояний при периорифициальном дерматите в сочетании с алопецией и диареей у детей раннего возраста позволит своевременно установить верный диагноз и определить тактику терапии. Особенностью данного клинического случая является отсутствие проявлений мальабсорбции при наличии эрозивно-десквамативного акродерматита, алопеции и сниженной концентрации цинка в сыворотке крови. Отмечена быстрая (на 5-е сут терапии) положительная динамика поражения кожи при назначении препарата сульфата цинка. Однако в иных случаях более

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mortz CG, Brockow K, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S. It looks like childhood eczema but is it? *Clin Exp Allergy*. 2019;49(6):744–753. doi: 10.1111/cea.13381.
2. Danbolt N. Acrodermatitis enteropathica. *Br J Dermatol*. 1979; 100(1):37–40. doi: 10.1111/j.1365-2133.1979.tb03567.x.
3. Куличенко Т.В., Лашкова Ю.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Случай энтеропатического акродерматита, обусловленный не описанными ранее генетическими мутациями // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 4. — С. 391–395. [Kulichenko TV, Lashkova YS, Pushkov AA, Savostianov KV. Case of enteropathic acrodermatitis due to genetic mutations not previously described in literature. *Current Pediatrics*. 2016;15(4):391–395. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i4.159.
4. Del Ciampoa I, Sawamurab R, del Ciampob L, Fernandes M. Acrodermatite enteropatica: manifestacoes clinicas e diagnostic

ранняя диагностика наследственного дерматоза может играть решающую роль в исходе заболевания.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 28.06.2018 г.).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность родителям пациента за согласие на опубликование материалов клинического случая.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е. Ю. Хорошева

<https://orcid.org/0000-0002-6940-1588>

К. П. Кузьмичева

<https://orcid.org/0000-0003-2014-4709>

Е. Б. Храмова

<https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>

О. А. Рычкова

<https://orcid.org/0000-0002-2566-5370>

Н. Е. Горохова

<https://orcid.org/0000-0001-8955-2052>

Е. И. Малинина

<https://orcid.org/0000-0001-9987-4899>

pediatrico. Rev Paul Pediatr. 2018;36(2). doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;2;00010.

5. Glutsch V, Hamm H, Goebeler M. Zinc and skin: an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(6):589–596. doi: 10.1111/ddg.13811.

6. Ota E, Mori R, Middleton P, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD000230. doi: 10.1002/14651858.CD000230.pub5.

7. Kaya Erdogan H, Bulur I, Saracoglu ZN, et al. Acrodermatitis enteropathica: a novel mutation of the SLC39A4 gene in a Turkish boy. *J Dermatol*. 2016;43(8):966–968. doi: 10.1111/1346-8138.13313.

8. Roman MA, Arroyo AE. Acrodermatiti enteropatica. *Bol Med Hosp Infant Mex*.