

ACQUIRED ZINC DEFICIENCY MENYERUPAI CHRONIC BULLOUS DISEASE OF CHILDHOOD

Hajar Imtihani, Qamariah, Retno Danarti

*Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta*

ABSTRAK

Acquired zinc deficiency (AZD) merupakan bentuk defisiensi zink didapat yang dapat muncul karena berbagai penyebab. Manifestasi kulit pada defisiensi zink berupa plak psoriasiformis maupun eksematosa, kadang disertai pembentukan krusta dan deskuamasi pada tepi yang khas muncul di area akral, periorifisial, dan anogenital. Lesi kulit dapat pula berupa vesikobulosa yang menyerupai penyakit bulosa lain misalnya chronic bullous disease of childhood (CBDC). Penyakit ini bermanifestasi sebagai bula yang kadang dijumpai di area perioral dan perineum pada anak berusia kurang dari lima tahun. Kami melaporkan seorang anak laki-laki berusia 4 tahun yang mengalami keluhan lepuh di wajah terutama area periorbital dan perioral, leher, aksila, dan area intertriginosa lainnya sejak berusia 1,5 tahun, disertai rambut tipis berwarna kemerahan. Pasien tidak mendapatkan air susu ibu namun status gizi baik hingga berusia 8 bulan. Pasien terdiagnosis dengan gizi buruk saat berusia 1,5 tahun. Diagnosis kerja yang diajukan adalah AZD, dibuktikan dengan pemeriksaan kadar zink pasien yang rendah yaitu 11 µg/dL, dan hasil pemeriksaan histopatologi yang kurang spesifik untuk CBDC. Lesi kulit tampak mengalami perbaikan dalam satu bulan setelah pemberian suplementasi zink.

Kata kunci: Acquired zinc deficiency, chronic bullous disease of childhood, suplementasi zink, dermatitis periorifisial

ACQUIRED ZINC DEFICIENCY RESEMBLES CHRONIC BULLOUS DISEASE OF CHILDHOOD

ABSTRACT

Acquired zinc deficiency (AZD) can arise due to many causes. Skin manifestations in zinc deficiency include psoriasiform and eczematous plaques, sometimes accompanied by crusting and desquamation at the distinctive edges appearing in the acral, periorificial, and anogenital areas. Vesicobullous lesions can also appear and resemble other bullous diseases such as the chronic bullous disease of childhood (CBDC). This disease manifests as bullae that is sometimes found in the perioral and perineal areas of children less than five years old. We report a 4-year-old boy who complained of blisters on the face, especially the periorbital and perioral areas, neck, axilla, and other intertriginous areas since he was 1.5 years old, accompanied with thin, reddish hair. He was not breastfed, but had good nutritional status until he was 8 months old. He was diagnosed with malnutrition at the age of 1.5 years. The working diagnosis proposed was AZD, as evidenced by the examination of a low zinc level of 11 µg / dL, and the result of histopathological examination that was not specific for CBDC. The skin lesions were improved within one month after administration of zinc supplementation.

Keywords: Acquired zinc deficiency, acrodermatitis enteropathica, chronic bullous disease of childhood, zinc supplementation, periorificial dermatitis

Korespondensi:

Jln. Farmako, Gd. Radiopoetro
Lt. 3 Senolowo, Sekip Utara,
Mlati, Sleman, Yogyakarta,
55281
Fax: +62 (274) 560700/
E-mail: hanimtihani@gmail.com

PENDAHULUAN

Acquired zinc deficiency (AZD) merupakan bentuk defisiensi zink didapat yang dapat muncul oleh banyak penyebab. Kondisi ini dapat berhubungan dengan asupan yang tidak adekuat, gangguan absorpsi, atau ekskresi yang berlebih, bahkan pada kondisi berkeringat berlebih.¹ *Acquired zinc deficiency* ditemukan pada kurang lebih 17% dari seluruh populasi di dunia. Di negara berkembang, AZD dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada anak.²

Zink merupakan kofaktor penting yang terlibat dalam banyak reaksi enzimatik dan banyak fungsi termasuk dalam regulasi ekspresi gen, sehingga tanda dan gejala defisiensi zink yang berat bisa sangat bervariasi. Manifestasi klinisnya dapat berupa gangguan pertumbuhan, gangguan fungsi kekebalan tubuh, dan berbagai keluhan gastrointestinal maupun lesi kulit.³ Manifestasi kulit dapat berupa dermatitis orifisial yang khas, yang dapat juga berkembang menjadi lesi pustular maupun vesikobulosa.^{1,3} Lesi kulit ini dapat menyerupai penyakit vesikobulosa yang dapat terjadi pada masa kanak-kanak yaitu *chronic bullous disease of childhood* (CBDC). Penyakit ini merupakan penyakit autoimun dengan manifestasi utama berupa bula yang kadang dijumpai di area perioral dan perineum, pada anak berusia kurang dari lima tahun.⁴ Kedua penyakit ini menunjukkan manifestasi yang mirip satu sama lain sehingga memerlukan pengamatan dan tata laksana yang teliti untuk membedakannya.

Makalah ini melaporkan satu kasus anak dengan AZD yang menunjukkan manifestasi klinis menyerupai CBDC. Pembahasan ditekankan kepada penegakan diagnosis, klasifikasi etiologis, manifestasi klinis, dan tata laksana defisiensi zink. Penulisan makalah ini bertujuan untuk meningkatkan wawasan dan kewaspadaan klinisi terhadap salah satu manifestasi defisiensi nutrisi yang jarang ditemui khususnya AZD.

ILUSTRASI KASUS

Seorang anak laki-laki berusia 4 tahun datang ke poliklinik kulit dan kelamin dengan keluhan muncul lepuh-lepuh di kulit wajah, badan dan lengan yang terasa gatal. Dua tahun sebelumnya, saat berusia 1,5 tahun, muncul keluhan lepuh-lepuh di wajah pasien yang kemudian cepat menjadi lecet. Keluhan bertambah banyak di leher, badan, kedua lengan dan tungkai. Ibu pasien tidak mengetahui dengan pasti kapan lesi kulit mulai muncul karena tidak tinggal bersama sejak usia 8 bulan hingga 1,5 tahun. Berat badan pasien saat berusia 1,5 tahun hanya 8 kg. Keluhan kulit ini disertai keluhan anak rewel, sulit berjalan, rambut tipis kemerahan, dan tampak lemas. Pasien diperiksa ke puskesmas, didiagnosis sebagai gizi buruk atau berada di

bawah garis merah, tanpa gangguan perkembangan. Pasien melanjutkan pemeriksaan ke dokter spesialis anak, didiagnosis sebagai impetigo krustosa serta mendapat terapi gentamisin salep dan sirup antibiotik. Lecet-lecet pada badan sempat mengering dan menjadi bercak merah, namun tidak menghilang. Pasien berulang kali kontrol ke dokter namun keluhan kulit menetap.

Kurang lebih 1 tahun yang lalu, keluhan lepuh mulai bermunculan kembali, sehingga pasien dirawat inap di rumah sakit lain. Pasien didiagnosis mengalami infeksi bakteri, namun terapi tidak diketahui. Keluhan lecet-lecet pada kulit sedikit membaik ditandai dengan lecet yang mengering dan menjadi bercak merah, meski bintil berisi cairan dan lepuh baru masih bermunculan di punggung, kedua lengan terutama siku, tungkai terutama lutut dan punggung kaki. Pasien diperiksa ke dokter spesialis kulit dan kelamin dan didiagnosis CBDC serta mendapat terapi krim mometason furoat 2x sehari dan krim gentamisin 2x sehari untuk lecet. Keluhan kulit semakin membaik dan meninggalkan bekas bercak coklat.

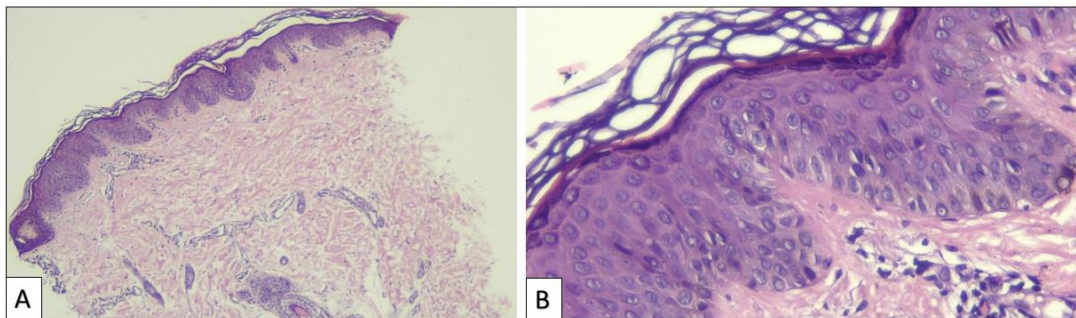
Sejak 2 minggu yang lalu, keluhan lepuh kembali muncul di wajah, terutama sekitar mata, kulit kepala, kedua siku, kedua tungkai atas, lutut dan punggung kaki disertai keluhan gatal. Anak juga menjadi rewel dan badan lemas. Tidak terdapat riwayat demam maupun diare. Keluhan menetap hingga hari pemeriksaan ke RSUP dr. Sardjito.

Riwayat penyakit asma, alergi dan keluhan serupa sebelum usia 1,5 tahun disangkal. Ibu melahirkan pasien melalui operasi *caesarian section* atas indikasi plasenta letak rendah, cukup bulan, dengan berat badan lahir 2800 gr, dan panjang badan 46 cm. Kelainan dan gangguan selama kehamilan disangkal. Pasien tinggal bersama ibu sejak lahir hingga usia 8 bulan, tidak mendapat air susu ibu (ASI), namun berat badan selalu naik setiap bulan dan gizi cukup sesuai usia. Orang tua pasien bercerai saat pasien berusia 8 bulan kemudian pasien tinggal bersama ayah kandung sejak usia 8 bulan hingga kurang lebih usia 1,5 tahun. Riwayat penyakit dan pola asupan makanan tidak diketahui selama pasien tinggal dengan ayahnya. Riwayat penyakit serupa, asma, dan alergi pada keluarga disangkal.

Pemeriksaan fisik menunjukkan kesadaran anak kompos mentis, dengan tanda vital dalam batas normal. Berat badan pasien 12 kg dan tinggi badan 86 cm. Pada wajah terutama periorbital dan perioral, aurikula, kulit kepala, leher, aksila bilateral, punggung atas, siku dan fossa cubiti bilateral, ujung-ujung jari tangan, genu bilateral dan fossa poplitea serta dorsum pedis beserta jari kaki, tampak erosi multipel, ukuran bervariasi, sebagian dengan pembentukan krusta di tepi erosi. Pada punggung, genu bilateral dan dorsum pedis bilateral juga tampak bercak hiperpigmentasi dan hipopigmentasi dengan ukuran bervariasi (Gambar 1). Rambut pasien tampak tipis dan berwarna kemerahan.



Gambar 1. Plak eritematosa multipel disertai erosi, sebagian dengan skuama dan krusta di area tepi lesi yang ditemukan pada area periorifisial, akral dan intertriginosa.



Gambar 2. Hasil histopatologi menunjukkan gambaran yang tidak spesifik berupa ortokeratosis tipe “basket weave”, spongiosis minimal, degenerasi vakuol sel basal ringan, dan sebagian dengan akantosis (A). Pada dermis terdapat sedikit infiltrasi sel radang terdiri atas limfosit pada peri vaskuler dan peri adneksal, serta tidak dijumpai gambaran bula (B).

Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis, diagnosis banding yang diajukan adalah AZD, akrodermatitis enteropatika (AE), dan CBDC. Pemeriksaan penunjang dilakukan untuk menegaskan diagnosis dan menyingkirkan diagnosis banding. Pemeriksaan darah rutin menunjukkan hasil dalam batas normal, sedangkan pemeriksaan zink serum menunjukkan adanya kadar zink di bawah nilai normal yaitu 11 µg/dL (angka normal 70 – 110 µg/dL). Pemeriksaan histopatologi dari lesi kulit di paha menunjukkan ortokeratosis tipe *basket weave*, spongiosis minimal, degenerasi vakuol sel basal ringan, dan sebagian dengan akantosis. Pada dermis terdapat sedikit infiltrasi sel radang terdiri atas limfosit pada peri vaskuler dan peri adneksal, serta tidak dijumpai gambaran bula (Gambar 2). Kesimpulan pemeriksaan histopatologi ini tidak sesuai untuk CBDC. Diagnosis kerja yang diajukan kemudian adalah AZD.



Gambar 3. Lesi periorifisial membaik setelah 1 bulan menerima suplementasi zink oral 20 mg/hari.

Tata laksana yang diberikan adalah pemberian zink sirup 20mg/hari, salep mupirosin dan mometason furoat 2 kali sehari di daerah erosi, serta pelembab. Lesi kulit membaik dalam waktu 1 bulan setelah pengobatan dimulai dan kadar zink meningkat menjadi 52 µg/dL (Gambar 3). Terapi topikal dihentikan ketika erosi telah membaik. Perbaikan lesi kulit terus tampak hingga bulan kedua pemberian suplementasi zink. Edukasi yang diberikan berupa anjuran meningkatkan nilai gizi asupan makanan.

PEMBAHASAN

Kulit adalah jaringan ketiga yang paling banyak mengandung zink dalam tubuh setelah otot rangka (60%) dan tulang (30%).⁵ Homeostasis zink pada sel diatur oleh dua transporter zink atau *solute-linked carrier families* (SLC) yaitu ZnT (*zinc transporter*) dan ZIP (*Zrt-like and Irt-like protein*). Kedua transporter ini bekerja dengan arah yang berlawanan. Transporter ZIP meningkatkan kadar zink dalam sitosol, sedangkan ZnT memperantarai transport zink dari sitosol ke ekstraseluler. Dalam usus, zink yang terkandung dalam asupan diet diabsorpsi di usus halus oleh transporter zink spesifik contohnya ZIP4 dan dilepaskan ke aliran darah misalnya oleh transporter ZnT-1.⁶

Kurangnya kadar zink dalam tubuh merupakan kondisi yang bisa disebabkan oleh dua proses, yaitu secara hereditas dan didapat. Beberapa kelainan dengan manifestasi kulit yang disebabkan oleh mutasi atau disregulasi pada transporter Zink antara lain *acrodermatitis enteropathica* (mutasi pada gen pengkode ZIP4 di epitel usus), tipe *spondylocheiro dysplastic* dari sindrom Ehlers-Danlos (mutasi gen pengkode ZIP13 di fibroblast dermal), *transient neonatal Zinc deficiency* (mutasi gen pengkode ZnT-2 pada glandula mammae), dan *epidermodysplasia veruiformis* (mutasi ZnT-1 pada keratinosit epidermal). Kondisi didapat yang menimbulkan manifestasi kulit defisiensi zink disebut dengan *acquired zinc deficiency* atau *acrodermatitis enteropathica-like conditions*.⁵

Berdasarkan etiologi yang mendasarinya, defisiensi zink diklasifikasikan menjadi 4 tipe. Tipe I yaitu bentuk kelainan yang disebabkan oleh asupan zink yang tidak memadai. Tipe ini biasanya disebabkan oleh kekurangan gizi, malnutrisi, maupun kadar zink yang rendah pada ASI.⁶ Salah satu gangguan yang termasuk tipe I adalah *transient neonatal zinc deficiency* (TNZD) yang disebabkan oleh mutasi gen *SLC30A2* pada ibu (pengkode ZnT2).⁷ Defisiensi zink tipe II berupa kehilangan zink berlebih, contohnya pada kondisi gangguan gastrointestinal dan traktus urinarius.⁶ Tipe III merupakan defisiensi zink yang disebabkan oleh sekelompok besar gangguan malabsorpsi misalnya *chronic inflammatory bowel disease* (IBD), *short bowel syndrome*, dan AE.⁸ *Acrodermatitis enteropathica* merupakan kelainan malabsorpsi hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif karena mutasi pada gen *SLC39A4* (pengkode ZIP4). Sebaliknya pada TNZD, AE

biasanya muncul setelah masa disapih, ketika terjadi peralihan dari ASI ke asupan makanan.¹ Pada bayi yang tidak mendapatkan ASI sejak lahir, manifestasi klinis AE biasanya muncul pada usia 1-2 bulan awal kehidupan. Penyakit metabolik hereditas berupa kistik fibrosis juga termasuk salah satu penyebab defisiensi Zink dalam klasifikasi ini. Selain itu asupan tinggi besi, tembaga, maupun asam fitat juga dapat menyebabkan gangguan penyerapan zink dalam asupan makanan. Tipe IV merupakan defisiensi zink karena peningkatan kebutuhan tubuh terhadap zink, misalnya pada kondisi kehamilan dan menyusui.⁶

Tanda dan gejala defisiensi zink bisa sangat bervariasi, namun terdapat triad klasik terdiri atas dermatitis perioral, akral, dan intertriginosa, alopesia, dan diare.⁶ Meski disebut sebagai triad klasik, namun kenyataannya ketiga gejala yang muncul dalam satu pasien hanya dijumpai pada sepertiga kasus. Lesi kulit dapat berupa plak psoriasiformis maupun eksematos, kadang disertai pembentukan krusta dan deskuamasi di bagian tepi. Pada perjalanan penyakit, dapat pula terbentuk vesikel, pustul, bula, dan erosi. Lesi ini secara khas muncul di area akral, periorifisial, dan anogenital. Manifestasi kulit berupa hipopigmentasi menyerupai vitiligo juga pernah dilaporkan.⁹ Gejala yang lebih jarang ditemui antara lain penyembuhan luka yang lambat, disgesia, disosmia, paronikia, konjungtivitis, blefaritis, dan fotofobia. Defisiensi zink juga dapat menyebabkan kegagalan tumbuh kembang dan peningkatan risiko superinfeksi bakteri dan jamur.^{6,10}

Pasien pada kasus ini mengeluhkan munculnya lepuh di area wajah terutama sekitar mata dan mulut, leher, lipat siku, jari-jari tangan dan kaki, kemaluan, serta lipat lutut, atau khas pada periorifisial dan intertriginosa. Pasien memiliki riwayat tidak mendapatkan ASI sejak lahir, kondisi sehat dan gizi cukup hingga usia 8 bulan. Pasien terdiagnosis gizi buruk saat berusia 1,5 tahun yang kemudian mengeluhkan muncul lesi kulit disertai rambut tipis kemerahan, rewel, dan sulit berjalan. Meski tidak terdapat riwayat alopesia dan diare, manifestasi kulit ini sesuai dengan gejala defisiensi zink.

Baku emas penegakan diagnosis kondisi defisiensi zink adalah dengan pemeriksaan kadar zink dalam serum atau plasma, urin, maupun rambut.³ Kadar normal zink dalam darah adalah 70–110 µg/dL. Defisiensi zink terindikasi pada hasil pemeriksaan kadar zink kurang dari 70 µg/dL.⁶ Pemeriksaan *enzyme dependent zinc*, misalnya alkali fosfatase, juga dapat dilakukan sebagai penanda yang tidak langsung. Penegakan diagnosis definitif untuk membedakan kondisi defisiensi zink hereditas dan didapat dilakukan melalui pemeriksaan genetik.

Pemeriksaan penunjang lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan histopatologi. Gambaran histopatologi pada manifestasi kulit defisiensi zink tidak spesifik dan kadang tidak dapat dibedakan dengan dermatitis karena defisiensi nutrisi lain misalnya pellagra maupun defisiensi

biotin. Tujuan pemeriksaan histopatologi adalah untuk menyingkirkan diagnosis banding selain dermatitis karena defisiensi nutrisi. Gambaran histopatologi berupa orto-keratosis dan parakeratosis, penipisan stratum granulosum, akantosis dan akantolisis fokal. Pada dermis dijumpai dilatasi kapiler dan infiltrat limfohistiositik pada papila dermis. Pada lesi kulit lebih lanjut, dapat dijumpai degenerasi balon pada keratinosit dengan sitoplasma pucat, dan kadang menunjukkan pola psoriasiformis.⁶

Pada kasus ini kadar zink dalam darah di bawah normal yaitu 11 µg/dL. Hasil pemeriksaan ini mendukung diagnosis defisiensi zink. Diagnosis banding berupa AE belum dapat disingkirkan dengan pasti karena tidak terdapat pemeriksaan genetik, namun diperkirakan pasien mengalami defisiensi zink yang didapat. Hal ini berdasarkan riwayat gizi buruk disertai gejala rambut kemerahan dan tipis, yang merupakan salah satu penyebab defisiensi zink tipe I yang didapat. Pasien juga tidak mendapat ASI sejak lahir, namun menunjukkan gizi cukup hingga usia 8 bulan. Hal ini tidak sesuai dengan AE karena manifestasi defisiensi zink akan tampak dalam waktu satu hingga dua bulan setelah kelahiran pada bayi yang tidak menerima ASI, karena malabsorpsi atau gangguan absorpsi zink dari asupan makanan.¹

Pemeriksaan histopatologi penting untuk menyingkirkan diagnosis banding pada kasus ini yaitu CBDC. Secara klinis, lesi CBDC berupa bula ber dinding tegang yang kadang muncul di regio perineum dan perioral, yang tersusun melingkar atau seperti gambaran "*cluster of jewels*". Gambaran histopatologi berupa bula subepidermis dengan infiltrat neutrofil serta imunofluoresensi IgA berbentuk linear pada membran basal.⁴ Penyakit ini kebanyakan idiopatik dan berespons baik dengan terapi dapson maupun kortikosteroid topikal.^{4,11} Pada pasien ini, lokasi lesi kulit juga didapatkan di periorifisial dengan riwayat munculnya lepuh pada anamnesis, meski pada pemeriksaan telah menjadi lesi erosi (Gambar 4). Hasil histopatologi dan imunofluoresensi yang menunjukkan tidak terdapat bula subepidermis maupun fluoresensi IgA pada membran basal membantu menyingkirkan diagnosis banding CBDC.

Tata laksana defisiensi zink adalah dengan suplementasi zink. Respons klinis biasanya sangat cepat, bahkan dapat diamati dalam beberapa hari. Dosis yang dianjurkan pada anak-anak adalah zink elemental 0,5–1 mg/kg.¹ Dosis yang lebih tinggi dianjurkan untuk kasus defisiensi zink yang berat, yaitu 1–2 mg/kg/hari dan dapat ditingkatkan hingga 5–10 mg/kg/hari jika terdapat eksaserbasi. Sediaan zink sulfat maupun zink glukonas juga dapat digunakan. Terapi suportif dan pemberian nutrisi lain diperlukan pada kasus defisiensi nutrisi. Selama pemberian suplementasi zink, perlu diperhatikan efek samping misalnya mual, muntah, diare, dan nyeri kepala.⁹

Pada kasus ini pasien diberi terapi suplementasi zink oral 20 mg per hari, antibiotik dan steroid topikal 2x sehari

untuk lesi erosi. Sediaan topikal disarankan untuk dihentikan saat lesi kulit erosi telah membaik. Keluhan kulit menunjukkan perbaikan dalam satu bulan pemberian suplementasi zink.

Jangka waktu pemberian suplementasi zink bergantung atas etiologi. Berbeda dengan pasien AZD yang hanya memerlukan suplementasi zink dalam jangka waktu tertentu, pasien AE dapat membutuhkan suplementasi zink sepanjang hidupnya.¹ Sebuah laporan kasus oleh Ranugha dkk. (2018) menunjukkan pentingnya suplementasi zink dosis tinggi dalam jangka panjang untuk pasien AE. Selama terapi suplementasi zink, kadar zink serum harus dimonitor secara berkala. Kadar zink yang berlebih akan mengganggu metabolisme tembaga dan menimbulkan hipokupremia.⁹

Pada pasien ini dilakukan pemeriksaan kadar zink berkala yang dilakukan setiap 1 bulan sekali. Kadar zink pasien pada bulan pertama pemberian suplementasi zink adalah 52 µg/dL. Meski keracunan zink sangat jarang terjadi, perlu diberitahukan kepada pasien bahwa pemberian suplementasi harus sesuai dosis yang dianjurkan. Pemberian suplementasi zink pada kasus ini dapat dihentikan, jika kadar zink serum telah mencapai nilai normal dan tidak dijumpai gejala defisiensi zink.

SIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus *acquired zinc deficiency* (AZD) dengan manifestasi klinis yang menyerupai *chronic bullous disease of childhood* (CBDC) pada seorang anak laki-laki berusia 4 tahun. Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisis dan penunjang. Riwayat gizi buruk, awitan munculnya lesi kulit, manifestasi kulit yang khas pada periorifisial, intertriginosa dan akral, serta hasil pemeriksaan zink darah yang rendah mendukung diagnosis AZD pada pasien. Perbaikan lesi kulit didapatkan setelah pemberian suplementasi zink dengan dosis 20 mg per hari dalam waktu 1 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yan AC. Cutaneous changes in nutritional disease. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Edisi ke-9. New York: Mc Graw Hills; 2019.h.2199-228.
2. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work Group. Consensus statement: academy of nutrition and dietetics and American society for parenteral and enteral nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Parenter Enter Nutr*. 2012;36:275-83.
3. Nistor N, Ciontu L, Frasinariu O-E, Lupu VV, Ignat A, Streanga V. Acrodermatitis enteropathica. *Medicine*. 2016;95:1-4.
4. Nicholas MW, Rao CL, Hall RP. Linear immunoglobulin a dermatosis and chronic bullous disease of childhood. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ,

- McMichael AJ, dkk., penyunting. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke-9. New York: Mc Graw Hills; 2019.h.992-9.
5. Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Zinc and skin disorders. *Nutrients*. 2018;10:199-218.
 6. Glutsch V, Hamm H, Goebeler M. Zinc and skin: an update. *JDDG (Journal Deutsche Dermatologische Gesellschaft)*. 2019;17:589-96.
 7. Watson L, Cartwright D, Jardine LA, Pincus D, Koorts P, Kury S, dkk. Transient neonatal zinc deficiency in exclusively breastfed preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 2017;54:319-22.
 8. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice. *Japan Med Assoc J*. 2004;47:359-64.
 9. Ranugha P, Sethi P, Shastry V. Acrodermatitis enteropathica: the need for sustained high dose zinc supplementation. *Dermatol Online J*. 2018;24:15.
 10. Shakya NB, Rajbhandari SL, Jha SM. Acrodermatitis enteropathica: a case report. *Med J Shree Birendra Hosp*. 2011;10:32-4.
 11. Gil Sáenz FJ, Durán Urdániz G, Fernández Galar M, Ballester JG, Varas AH, Bordege RG. Topical corticosteroids as a therapeutic alternative in linear immunoglobulin A bullous dermatosis in childhood: case report. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114:e440-e3.