

Enterocolite induzida por proteínas alimentares

Food protein-induced enterocolitis syndrome

Data de receção / Received in: 11/06/2013

Data de aceitação / Accepted for publication in: 05/01/2014

Rev Port Imunoalergologia 2014; 22 (1): 11-21

Cíntia Cruz, Irina Didenko, Fátima Ferreira, Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Setúbal

RESUMO

A enterocolite induzida por proteínas alimentares (EIPA) é uma hipersensibilidade gastrointestinal alimentar não mediada por IgE, provavelmente mediada por células. O mecanismo fisiopatológico exacto ainda não é conhecido. Os linfócitos intestinais activados pelas proteínas dos alimentos produzem citocinas inflamatórias, o que resulta num aumento da permeabilidade intestinal, malabsorção, dismotilidade, vómitos, diarreia, dor abdominal e má progressão ponderal. O leite de vaca, soja e arroz são as causas mais comuns de EIPA, mas outros cereais, peixes, aves e vegetais também podem estar implicados. O diagnóstico baseia-se principalmente na história clínica e, quando esta não é clara, na prova de provocação oral. A EIPA geralmente é ultrapassada por volta dos três anos de idade. O tratamento consiste na evicção do alimento agressor. A história natural da doença difere consoante o alimento implicado. O objectivo deste artigo é o de rever a epidemiologia, clínica, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e história natural da EIPA.

Palavras-chave: Enterocolite induzida por proteínas alimentares, hipersensibilidade alimentar, proteínas alimentares.

ABSTRACT

FPIES is a non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity disorder thought to be cell-mediated, although the exact pathophysiologic mechanism requires further study. Intestinal lymphocytes activated by food proteins produce cytokines triggering inflammation with consequent increased intestinal permeability, malabsorption, dysmotility, emesis, diarrhea, pain

and failure to thrive. Cow's milk, soy and rice are the most common causes of FPIES, but other cereal grains, fish, poultry and vegetables may also cause FPIES. Diagnosis is based primarily on clinical history and, when unclear, physician-supervised oral food challenges. The majority of FPIES resolve by age of 3 years. Although the treatment is avoidance of the offending food, observations that natural history varies for different foods has redefined the timing of reintroduction. The purpose of this article was to review the epidemiology, clinical features, pathophysiology, diagnosis, management and natural history of FPIES.

Keywords: Food protein-induced enterocolitis syndrome, food hypersensitivity, food proteins.

INTRODUÇÃO

Alergia ou hipersensibilidade alimentar define-se como uma resposta imunológica adversa a proteínas dos alimentos. As suas apresentações clínicas são diversas. Dado que a alergia alimentar é imunologicamente mediada, é útil dividi-la em três categorias com base na sua presumível imunopatologia de base: reacções mediadas por imunoglobulina E (IgE), reacções mediadas por IgE e por células (mistas) e reacções mediadas por células. Neste último subgrupo incluem-se a enteropatia induzida por proteínas alimentares (EIPA), a proctocolite induzida por proteínas alimentares (PCIPA), a enterocolite induzida por proteínas alimentares (EIPA), a doença celíaca e a hemossiderose pulmonar induzida por alimentos¹.

A EIPA é uma hipersensibilidade alimentar não mediada por IgE. Caracteriza-se por sintomas gastrointestinais e uma resposta inflamatória que ocorrem geralmente em lactentes. A sua apresentação clínica difere consoante a doença se instale de forma aguda ou crónica. Quando o alimento implicado faz parte da dieta, a EIPA apresenta-se com sintomas crónicos. Os casos graves podem inclusivamente desenvolver-se nos primeiros dias de vida. A EIPA apresenta-se de forma aguda quando o alimento em causa é ingerido de modo intermitente ou após um período de evicção, ocorrendo tipicamente horas após a ingestão². Há relatos de EIPA aguda que se desenvolvem na primeira exposição ao alimento desencadeante³⁻⁶.

EPIDEMIOLOGIA

As reacções imunológicas gastrointestinais mediadas por linfócitos T (com ou sem contribuição de IgE específicas) induzidas por proteínas do leite de vaca (PLV) representam até 40% das hipersensibilidades às PLV nas crianças até 3 anos de idade⁷.

Os estudos mostram uma prevalência ligeiramente superior no sexo masculino^{3,8-10}. Entre 30 a 60% dos lactentes com EIPA são atópicos e têm antecedentes familiares de atopia em 20 a 80% dos casos⁸⁻¹⁰.

Num estudo recente prospectivo de larga escala realizado em Israel, a incidência cumulativa de EIPA induzida por leite de vaca no primeiro ano de vida foi de 0,34% (n=44), sendo que todos os casos foram diagnosticados nos primeiros seis meses de vida³. Na mesma população, a incidência de alergia IgE-mediada ao leite de vaca foi de 0,5%. A idade média de aparecimento da doença foi de 30 dias.

A EIPA é provocada principalmente por leite de vaca, soja e arroz^{8,9,11,12}. Na série de Sopo e colaboradores¹⁰, o peixe surgiu em segundo lugar como causa de EIPA, o que também já tinha sido referido na série de Zapatero e colaboradores¹³. Justificaram estes dados com o facto de Espanha ocupar o segundo lugar entre os consumidores de peixe da União Europeia e de o peixe ser geralmente introduzido na dieta dos bebés espanhóis antes do primeiro ano de vida. Em Itália, o peixe também é introduzido na dieta dos bebés precocemente, no entan-

to, também assim é para o arroz, e a prevalência de EIPA induzida por arroz encontrada foi baixa. Assim, os autores pensam, em linha com o que já tem sido referido por outros autores³, que existem vários fenótipos de EIPA; esse pode ser o motivo pelo qual vários alimentos a podem desencadear, assim como porque é que há uma prevalência tão diferente de antecedentes familiares de atopia, uma prevalência diferente de EIPA induzida por um único alimento e um amplo espectro de gravidade das reacções. Os fenótipos da EIPA também podem ser influenciados pelas diferenças basais específicas de cada país relativamente a uma vasta gama de factores que supostamente terão um papel no desenvolvimento de alergias alimentares, incluindo exposições ambientais pré e pós-natais e práticas obstétricas.

A EIPA também está descrita em associação com outros cereais (aveia, milho, cevada), frango, peru, ovo, leguminosas, batata, batata-doce, abóbora, frutos frescos e moluscos^{9,10,13-19}.

A EIPA induzida por leite de vaca e soja surge tipicamente entre o primeiro e o terceiro mês de vida, uma a quatro semanas após a introdução de leite de vaca ou soja na alimentação. O prolongamento do aleitamento materno exclusivo (e o subsequente atraso na introdução destes alimentos) pode resultar num aparecimento mais tardio da doença².

Na EIPA induzida por alimentos sólidos a idade média de diagnóstico tende a ser mais tardia (entre os quatro e os oito meses), coincidindo com o *timing* de introdução destes alimentos^{8,9,11,17}. O desenvolvimento de EIPA após o primeiro ano de vida é raro, apesar de existirem casos de EIPA por peixe e marisco em crianças mais velhas e adultos^{20,21}.

Oitenta e três a 85% dos lactentes reagem a apenas um alimento^{9,10}. Nas séries de Katz, Mehr e Sopo nenhuma criança reagiu simultaneamente ao leite de vaca e à soja^{3,9,10}, o que está em claro desacordo com outras séries, que dizem que entre 36 a 60% dos lactentes com EIPA induzida por leite de vaca reagiram também à soja². Estas diferenças podem ser mais uma vez atribuídas a diferentes fenótipos da doença.

Na série de Nowak-Wegrzyn, que retratou doentes com EIPA induzida por alimentos sólidos, 11 em 14 lactentes reagiam a mais de um alimento e 64% já tinham sido previamente diagnosticados com EIPA induzida por leite de vaca e/ou soja⁸. Adicionalmente, aqueles que tinham história de EIPA induzida por um cereal tinham uma probabilidade de 50% de vir a reagir a outros cereais. Estes doentes mostraram uma tendência para reacções mais graves (hospitalizações, episódios de choque) em comparação com o grupo de controlo. O atraso no diagnóstico de EIPA induzida por alimentos sólidos em particular pode ser devido à percepção de que os cereais e as leguminosas têm um baixo potencial alergénico, não sendo usualmente suspeitos como causa de reacções alérgicas.

Classicamente, o ovo é considerado uma causa muito rara de EIPA²⁰. No entanto, Peter Hsu e Sam Mehr analisaram 38 doentes com EIPA e identificaram o ovo como a causa de EIPA em quatro doentes, sugerindo que o ovo pode ser afinal uma causa frequente de EIPA¹⁵.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ACHADOS LABORATORIAIS E RADIOLÓGICOS

A EIPA manifesta-se tipicamente por vômitos e diarreia profusos e repetidos em lactentes alimentados com leite adaptado. No entanto, existem relatos recentes de casos de EIPA em lactentes em aleitamento materno exclusivo, que se relacionam com a passagem de PLV e de soja para o leite materno^{6,22}. Outras manifestações clínicas de EIPA incluem diarreia sanguinolenta, prostração, distensão abdominal, má progressão ponderal, palidez, hipotermia, desidratação e hipotensão arterial^{3,9,10,23}. Nem todos os doentes com reacções agudas desenvolvem diarreia. A maioria dos lactentes com sintomas de EIPA aparentam estar gravemente doentes e 15-20% desenvolvem hipotensão com necessidade de hospitalização². Recomenda-se colher uma história alimentar quando se está no serviço de urgência perante lactentes com hipotensão e vômitos²³.

Num estudo, verificou-se que os lactentes com EIPA induzida por arroz (n=14) tiveram reacções mais graves e maior probabilidade de necessitar de hidratação endovenosa na apresentação do quadro do que aqueles com EIPA induzida por leite de vaca ou soja (n=17)¹¹.

Os sintomas de EIPA podem ser crónicos enquanto o alimento for a base da dieta, como no caso de fórmulas à base de PLV ou soja. Os lactentes que se apresentam com sintomas crónicos habitualmente melhoram três a 10 dias após a passagem para um leite à base de caseína extensamente hidrolisada^{2,24,25}, com ou sem hidratação endovenosa temporária. A introdução precoce de leites hipoalergénicos quando se desenvolvem sintomas gastrointestinais ligeiros e inespecíficos pode evitar a expressão total da EIPA²⁰.

A avaliação laboratorial pode revelar anemia, leucocitose com desvio à esquerda, eosinofilia, neutrofilia, trombocitose, hipoalbuminemia e acidose metabólica². Em 35% dos lactentes com reacções graves e acidemia detecta-se metahemoglobinemia transitória, com necessidade de tratamento com azul-de-metileno e bicarbonato. A metahemoglobinemia pode ser causada pela inflamação intestinal que diminui a actividade da catalase e aumenta os nitritos⁷.

A análise coprológica de lactentes com EIPA e diarreia crónica é inespecífica, mostrando apenas sangue oculto, neutrófilos polimorfonucleares intactos, eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden e substâncias reductoras⁷.

Os achados radiológicos em lactentes com diarreia crónica, rectorragias e/ou má progressão ponderal incluem a presença de níveis hidro-aéreos, estreitamento inespecífico do recto e sigmóide e espessamento das plicas circulares no duodeno e jejuno com excesso de líquido intra-luminal. As alterações imagiológicas resolvem após dieta de evicção⁷.

Avaliações endoscópicas realizadas em lactentes com EIPA mostram inflamação cólica difusa com envolvimento ileal variável. A mucosa pode encontrar-se ligeiramente friável ou apresentar hemorragia espontânea grave; podem existir úlceras retais⁷. As biopsias revelam atrofia

vilosa variável, edema tecidular, abscessos das criptas e aumento do número de linfócitos, plasmócitos contendo imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina A (IgA), eosinófilos e mastócitos².

Nos casos em que se realizou laparotomia por suspeita de oclusão intestinal, observou-se distensão do intestino delgado e espessamento da parede do jejuno distal ao ligamento de Treitz com hemorragia subserosa difusa²⁶.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da EIPA ainda não é bem compreendida; especula-se que a doença resulte de defeitos na função imunológica e de barreira do tubo digestivo². A inflamação local induzida pela ingestão do alérgeno alimentar leva ao aumento da permeabilidade intestinal e desvio de fluidos, resultando na sintomatologia²⁷. No entanto, a absorção basal de antígenos nestes doentes é normal e parece não predispor à doença²⁰.

A resposta inflamatória induzida pelos alérgenos alimentares nestes doentes envolve diferentes tipos celulares. Tem sido sugerido que as células T têm um papel central na inflamação intestinal local. As características da resposta inflamatória intestinal são largamente determinadas pela libertação de citocinas. Um défice na produção de factor de transformação do crescimento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) e uma produção exagerada de factor de necrose tumoral α (TNF- α) podem ser aspectos importantes na EIPA²⁷.

O TNF- α induz a activação de neutrófilos e aumenta a permeabilidade intestinal *in vitro* por alterar as junções intercelulares do epitélio intestinal. Chung *et al.* encontraram uma expressão diminuída de TGF- β em biopsias duodenais de 28 lactentes com EIPA induzida por leite de vaca confirmada por PPO. A expressão dos receptores TGF- β de tipo I era inferior nos doentes com atrofia das vilosidades comparativamente a doentes sem atrofia vilosa e correlacionava-se negativamente com a gravidade da atrofia. Em contraste, a expressão de TNF- α nas

células epiteliais e da lâmina própria era significativamente superior nos doentes com atrofia vilosa, sugerindo que a desregulação na relação TGF- β /TNF- α pode ser importante na fisiopatologia da EIPA²⁸.

Num caso recente, isolaram-se células mononucleares do sangue periférico de um lactente de oito meses com EIPA induzida por arroz, antes e depois de uma prova de provocação oral (PPO) positiva. O procedimento foi repetido seis meses mais tarde, quando o arroz foi tolerado. Verificou-se que os valores de interleucina 4 (IL-4) aumentaram e os de interferão γ (IFN- γ) diminuíram após a PPO positiva, e os níveis de interleucina 10 (IL-10) aumentaram após a PPO negativa. Estes resultados sugerem que a activação de células T *helper* do tipo 2 (Th2) pode estar envolvida na fisiopatologia da EIPA, estando a sua resolução associada a um desvio do fenótipo Th2⁴.

A resposta imunológica humoral também pode estar envolvida na fisiopatologia da EIPA, com um aumento da IgA específica e uma diminuição das imunoglobulinas G4 (IgG4) específicas²⁷.

Geralmente não se detecta uma resposta sistémica mediada por IgE na EIPA, apesar de se encontrar um aumento dos níveis de IgA e IgG específicas para os alimentos implicados. Foram detectados níveis mais baixos de IgG4 específica para o leite e uma tendência para níveis mais elevados de IgA em crianças com EIPA induzida por leite em comparação com o grupo de controlo⁷.

DIAGNÓSTICO

Os lactentes apresentam-se frequentemente com uma história de múltiplas reacções e estudos extensos podem ser realizados antes de o diagnóstico de EIPA ser considerado, principalmente quando estão em causa alimentos sólidos. Os sintomas inespecíficos e a não existência de testes diagnósticos definitivos podem contribuir para um atraso no diagnóstico²⁰.

O diagnóstico de EIPA baseia-se na história clínica, exclusão de outras causas e, se necessário, PPO. A maio-

ria dos doentes tem testes cutâneos por picada negativos e IgE específicas indetectáveis na altura do diagnóstico, mas cerca de 21% dos doentes com EIPA induzida por alimentos sólidos e 18 a 30% dos doentes com EIPA induzida por leite de vaca ou soja vêm a desenvolver IgE específicas detectáveis^{3,8}. Nestes casos, a probabilidade de virem a desenvolver tolerância é menor e há tendência para ter um curso de doença mais prolongado e potencial para apresentar sintomas de alergia IgE-mediada^{1,24}. Nestes casos, Sicherer propôs a designação de EIPA atípica²⁵, bem aceite e que tem vindo a ser adoptada por outros autores.

Os testes epicutâneos (TE) têm sido sugeridos como uma ferramenta promissora no diagnóstico de EIPA. Foram realizados TE com alimentos suspeitos em 19 lactentes com idades entre cinco e 30 meses com suspeita de EIPA; posteriormente foram feitas PPO aos respectivos alimentos para determinar se os TE prediziam os resultados da PPO. Verificou-se que os TE foram coincidentes com os resultados da PPO em 28 de 33 casos e em todos os doentes com PPO positiva os TE foram positivos. Todos os 12 doentes com TE negativo tiveram uma PPO negativa (sensibilidade 100%, especificidade 71%, valor preditivo positivo 75%, valor preditivo negativo 100%)¹¹. Pelo contrário, em outro estudo que envolveu 25 crianças com idades entre 1,5 e 16,8 anos, a sensibilidade dos TE foi de 11,8%, a especificidade de 85,7%, o valor preditivo positivo de 40% e o valor preditivo negativo de 54,5%²⁹. São necessários mais estudos para determinar o papel dos TE no diagnóstico de EIPA.

Os critérios de diagnóstico de EIPA propostos por Stephanie Leonard e Anna Nowak-Wegrzyn são os seguintes²:

- 1) Idade inferior a nove meses no diagnóstico inicial;
- 2) A exposição repetida ao alimento implicado provoca sintomas gastrointestinais sem causa alternativa;
- 3) Ausência de sintomas que sugiram uma reacção IgE-mediada;

- 4) A remoção do alimento causal resulta na resolução dos sintomas;
- 5) A reexposição ou uma PPO com o alimento em causa provoca sintomas em 4 horas.

O primeiro critério apenas se justifica pela elevada prevalência de EIPA induzida por leite de vaca e soja e esquece a possibilidade de ocorrência de EIPA induzida por outros alimentos, de início mais tardio ou mesmo em adultos, pelo que o diagnóstico não deve ser excluído se a idade do doente for superior.

A hipoalbuminemia e um ganho ponderal inferior a 10 gramas por dia podem ser considerados como factores independentes de previsão de EIPA induzida por leite de vaca em lactentes com sintomas crónicos³⁰.

O PROTOCOLO DA PPO NA EIPA

Apesar de a PPO ser o *gold standard* do diagnóstico de EIPA, não é obrigatória confirmação do diagnóstico por PPO se a história for típica e os sintomas resolverem após remoção do alimento em causa da dieta. É necessário realizar PPO se a história não for clara e para determinar se a doença já foi ultrapassada⁷. A recomendação existente actualmente é de realizar PPO para avaliação de aquisição de tolerância cada 12 a 18 meses²⁷. No entanto, dados mais recentes sugerem que vários lactentes irão ultrapassar a EIPA mais cedo, pelo que podem estar indicadas PPO com maior frequência^{3,31}.

A PPO na EIPA é considerada de alto risco, pelo que deve ser efectuada num local onde esteja assegurado um acesso endovenoso e possa ser rapidamente repostos o equilíbrio hidro-electrolítico em caso de reacção positiva²⁰. Apesar de ser mais apropriado realizar a PPO em regime de internamento, pode ser realizada em regime de ambulatório se existirem instalações com condições para realizar suporte avançado de vida e se houver acesso a um laboratório (para realizar leucograma com contagem de neutrófilos e exame coprológico). Não é necessário reali-

zar a PPO numa unidade de cuidados intensivos (a não ser que exista história de reacção anterior com risco de vida).

Antes da realização da PPO pode ser colhido sangue para hemograma e leucograma com contagem diferencial e, nesse caso, este procedimento deve ser repetido seis horas depois se ocorrerem sintomas. Se surgir diarreia, pode ser pesquisada a presença de sangue oculto e podem ser enviadas amostras de fezes para testar a presença de leucócitos, eritrócitos e eosinófilos²⁰.

Um exemplo de um protocolo para realizar uma PPO na suspeita de EIPA está delineado no Quadro 1²⁰.

Quadro 1. Protocolo de PPO na EIPA.

- Deve estar assegurado: supervisão médica, acesso endovenoso, disponibilidade imediata de fluidos endovenosos
- Sinais vitais basais; leucograma com contagem de neutrófilos
- Administração gradual de proteínas alimentares 0,06-0,6 g/kg de peso corporal em 3 doses iguais (primeiros 45 minutos); não exceder o total de 3 g de proteínas ou 10 g de alimento total (100 mL se líquido) para uma dose inicial
- Se não ocorrer nenhuma reacção em 3 horas, administrar uma dose de alimento adequada à idade, seguida de até 6 horas de observação
- A maioria dos doentes com PPO positiva requer tratamento com fluidos e corticosteróides endovenosos
- Hidratação endovenosa: 20 mL/kg, bólus de NaCl 0,9%
- Corticosteróides: metilprednisolona, 1 mg/kg endovenoso (máximo 60-80 mg)

Adaptado de Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:95-101

A PPO é considerada positiva se se desenvolverem os sintomas e/ou achados laboratoriais típicos. Os sintomas incluem vómitos (início uma a três horas), prostração (início uma a três horas) e diarreia (início duas a dez horas). Os achados laboratoriais incluem neutrofilia (>3500 células/ μ L) com pico às seis horas após a reacção e, nas fezes, a presença de leucócitos, sangue visível ou oculto e/ou eosinófilos^{7,24,32}.

Cerca de 50% das PPO positivas requerem tratamento²⁴. A terapêutica de primeira linha no caso de uma PPO positiva consiste na administração endovenosa de soro fisiológico (20 mL/kg) em bólus. Nas reacções graves (vómitos repetidos, diarreia profusa, prostração, hipo-

tensão e/ou hipotermia) também pode ser dado corticosteróide endovenoso para ajudar a reduzir a inflamação intestinal mediada pelas células T⁷.

Na pequena proporção de doentes com testes cutâneos por picada positivos e/ou valores detectáveis de IgE específica é mais prudente iniciar a PPO com doses de alimento inferiores às propostas no protocolo³³. Deve também estar disponível adrenalina para administração em caso de reacções cardiovasculares graves com hipotensão ou choque. No entanto, a experiência existente demonstra que a adrenalina não melhora os sintomas de vômitos e prostração, que no entanto resolvem com fluidoterapia endovenosa⁷.

Recentemente, Hwang *et al.* propuseram a análise do suco gástrico como um teste confirmatório adicional nas PPO duvidosas³². Nas PPO com leite de vaca positivas, a contagem de leucócitos no suco gástrico foi superior a 10 células por campo de alta resolução após três horas. Uma única análise do suco gástrico após uma PPO pode prever a sua positividade, e poderá vir a fornecer um diagnóstico confirmatório precoce de EIPA induzida por leite de vaca.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As manifestações de EIPA sobrepõem-se a outros tipos de hipersensibilidade gastrointestinal não mediada

por IgE, incluindo a PCIPA, a EIPA e as gastroenteropatia eosinofílicas alérgicas⁷ (Quadro 2). A EIPA é considerada a mais grave das hipersensibilidades gastrointestinais a alimentos não mediadas por IgE³⁴.

A PCIPA é uma patologia transitória benigna que tipicamente se inicia nos primeiros meses de vida com fezes sanguinolentas em lactentes com bom estado geral. A maioria destes lactentes encontra-se em aleitamento materno exclusivo. Podem apresentar anemia e, raramente, hipoalbuminemia. Ocasionalmente pode observar-se eosinofilia no sangue periférico, mas a infiltração eosinofílica na biopsia cólica é proeminente.

A EIPA é uma síndrome de lesão do jejuno-íleo que provoca malabsorção, vômitos intermitentes, diarreia, má progressão ponderal e, raramente, fezes sanguinolentas. Os sintomas são semelhantes aos da doença celíaca, mas de menor gravidade. Estes lactentes estão geralmente a ser alimentados com fórmulas infantis. Podem apresentar anemia e hipoalbuminemia, mas não metahemoglobinemia ou acidemia. O leite de vaca e a soja são os alimentos mais frequentemente implicados nestas patologias. Adicionalmente, os testes cutâneos por picada e as IgE específicas para os alimentos são classicamente negativos.

A instalação aguda de vômitos, diarreia e desidratação pode imitar uma gastroenterite viral ou intoxicação ali-

Quadro 2. Síndromes gastrointestinais não mediados por IgE induzidos por alimentos.

	EIPA	EIPA	PCIPA
Idade de início	Lactente	Lactente/criança	Recém-nascido
Intervalo de tempo entre início e resolução	12-24 meses	12-24 meses	<12 meses
Aspectos clínicos chave	Má progressão ponderal Diarreia crónica Prostração Choque Habitualmente alimentados com fórmula infantil	Malabsorção com má progressão ponderal Vômitos pouco proeminentes Atrofia de vilosidades na biopsia Sem diarreia crónica sanguinolenta Sem reacção aguda à reexposição Habitualmente alimentados com fórmula infantil	Bom estado geral Sem vômitos Fezes sanguinolentas Eosinofilia periférica Habitualmente amamentados

Adaptado de Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2014; 46:225-40.

mentar. Nos casos de EIPA não se observa febre nem há contexto epidemiológico, apesar de isto também acontecer em algumas gastroenterites agudas virais. Muitas vezes é a ocorrência repetida de episódios de vômitos horas após a ingestão de um alimento em particular que aponta para uma reacção adversa alimentar e não para uma patologia infecciosa.

A desidratação aguda e prostração podem também imitar sépsis. A existência de hipotensão e leucocitose com desvio à esquerda tende a suportar este diagnóstico, mas a recuperação rápida da criança apenas com hidratação endovenosa sugere EIPA.

A anafilaxia pode apresentar-se com vômitos e diarreia agudos; no entanto, os sintomas iniciam-se habitualmente 30 minutos a duas horas após a ingestão, enquanto os sintomas de EIPA se iniciam tipicamente uma a três horas após a ingestão. Adicionalmente, na EIPA não estão presentes sintomas IgE-mediados traduzidos por envolvimento cutâneo e respiratório. A adrenalina não é útil na resolução dos sintomas de EIPA.

Nos recém-nascidos, a combinação de sintomas abdominais agudos, sinais de choque e a presença de gás intramural na radiografia abdominal pode imitar a enterocolite necrosante. Existem relatos de laparotomias exploradoras realizadas por suspeita de oclusão intestinal, que eram na realidade quadros de EIPA²⁶.

Podem ainda ser consideradas doenças metabólicas quando há acidose metabólica, ou mesmo metahemoglobinemia congénita se os níveis de metahemoglobina estiverem aumentados.

TRATAMENTO

O tratamento da doença consiste na remoção do alimento implicado da dieta. Nos lactentes, o aleitamento materno exclusivo pode ser protector²⁰. Se tal não for possível ou o lactente for alimentado exclusivamente com fórmula infantil, recomenda-se um leite extensamente hidrolisado devido à frequente coexistência de EIPA indu-

zida por leite de vaca e soja classicamente reportada (até 60% dos casos)². No entanto, estudos recentes não confirmam estes dados, pelo que se começam a indicar as fórmulas infantis à base de proteínas de soja como substitutos adequados nos casos de EIPA induzida por leite de vaca^{3,9,10}. Raramente é necessário recorrer a leites à base de aminoácidos ou, em casos mais graves, a alimentação parentérica²⁰.

Devido ao elevado número de reacções a vários alimentos, há autores que sugerem que pode ser benéfico que os lactentes com EIPA induzida por alimentos sólidos evitem cereais, leguminosas e aves no primeiro ano de vida²⁵. No entanto, estas recomendações são empíricas, pois não foram até agora realizados ensaios clínicos controlados para determinar o momento óptimo de introdução dos alimentos em lactentes com EIPA. Sopo e colaboradores, na sua série, submetem os seus doentes do Centro de Florença a estas restrições alimentares prolongadas, mas não os dos Centros de Roma e Benevento. Não foi observado um aumento do número de caso de EIPA induzida por múltiplos alimentos nos Centros de Roma e Benevento. Paradoxalmente, só se observaram casos de EIPA induzida por múltiplos alimentos no centro onde foram aplicadas restrições alimentares, pelo que os autores sugerem que estas devem ser evitadas¹⁰.

Ainda relativamente a este assunto, um estudo comparou a incidência de sintomas gastrointestinais na introdução de farinha de arroz não láctea ou puré de cenoura como primeiro alimento complementar aos seis meses de idade em lactentes com o diagnóstico de EIPA induzida por leite de vaca. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, tendo-se constatado uma elevada taxa de incidência em ambos, independentemente do alimento introduzido. Adicionalmente, verificou-se que o aleitamento materno não teve um papel protector no desenvolvimento de novos sintomas gastrointestinais quando se introduziram os alimentos sólidos³⁵.

Por outro lado, sabe-se que a tolerância a um alimento de cada grupo de alto risco aumenta a probabilidade de tolerância a outros alimentos do mesmo grupo²⁵.

HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A resolução da EIPA parece depender da população em que ocorre, particularmente no caso do leite de vaca e da soja. As taxas de resolução aos três anos reportadas em vários estudos são bastante variáveis e situam-se nos 60% para o leite de vaca, 22-83% para a soja, 40-80% para o arroz e 67% para os legumes^{8,9}.

Um grupo de investigadores coreanos relatou que, entre 27 lactentes com EIPA induzida por leite de vaca ou soja, as taxas de tolerância respectivas foram de 27,3 e 75% aos seis meses de idade, 41,7 e 90,9% aos oito meses e de 63,6 e 91,7% aos 10 meses³¹. Sugerem, assim, que na EIPA induzida por leite de vaca, a primeira PPO se realize depois dos 12 meses de idade, enquanto na EIPA induzida por soja a primeira PPO pode ser feita entre os seis e os oito meses. Conclui-se neste estudo que os lactentes com EIPA adquirem tolerância à soja mais rapidamente do que ao leite de vaca e que superam estas hipersensibilidades alimentares nos primeiros dois anos de vida.

No pequeno grupo de doentes que apresentam inicialmente ou vêm a desenvolver IgE específica para o alimento em causa, pode existir uma doença mais grave e/ou mais prolongada. Foram descritos casos de transição de EIPA induzida por leite de vaca para alergia IgE-mediada, apesar de se salientar a sua raridade^{5,32}. Assim, pode ser útil incluir a realização de testes cutâneos por picada e a determinação dos níveis de IgE específica, tanto inicialmente como no seguimento destes doentes, para identificar doentes em risco de EIPA persistente e para adequar o tipo de protocolo utilizado na PPO^{10,20}.

CONCLUSÕES

A EIPA permanece uma hipersensibilidade alimentar gastrointestinal de difícil diagnóstico e que exige um elevado grau de suspeição clínica. Não é uma doença IgE-mediada, apesar de uma pequena percentagem de doen-

tes poder ter testes cutâneos positivos e IgE específica positiva.

No lactente que se apresenta gravemente doente com vômitos, diarreia e prostração, é importante obter uma história alimentar. Esta entidade deve ainda ser excluída nas crianças com quadros de malabsorção e má progressão ponderal.

A PPO é o *gold standard* para o diagnóstico de EIPA, mas pode ser dispensada nas crianças com história típica e se os sintomas resolverem após remoção do alimento em causa da dieta. Este último ponto é a base do tratamento da doença.

O diagnóstico precoce e a evicção do alimento em causa são fundamentais para prevenir terapêuticas desadequadas. É necessário um acompanhamento rigoroso para determinar o momento em que os alimentos podem voltar a ser introduzidos na dieta.

No passado a EIPA era considerada uma doença puramente do foro gastrointestinal, classificada como uma intolerância a um alimento específico. Apenas recentemente tem sido claramente reconhecida como uma entidade clínica distinta, envolvendo mecanismos imunológicos.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto:

Cíntia Cruz

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São Bernardo

Rua Camilo Castelo Branco

2910-446 Setúbal

E-mail: cintiacruz87@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Mansoor DK, Sharma HP. Clinical presentations of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:315-26.
2. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:739-45.

3. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647-53.
4. Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, de Martino M, Novembre E. Cytokine expression in CD3+ cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): Case report. *Clin Dev Immunol* 2009;2009:679381.
5. Kessel A, Dalal I. The pendulum between food protein-induced enterocolitis syndrome and IgE-mediated milk allergy. *Acta Paediatr* 2011;100:e183-5.
6. Tan J, Campbell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant-an uncommon entity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:873-4.
7. Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:371-7.
8. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829-35.
9. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459-64.
10. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1257-65.
11. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:351-5.
12. Mehr SS, Kakakios AM, Kemp AS. Rice: a common and severe cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:220-3.
13. Rémon LZ, Lebrero EA, Fernández EM, Molero MI. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. *Allergol Immunopathol* 2005;33:312-6.
14. Sopo SM, Filoni S, Giorgio V, Monaco S, Onesimo R. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to corn: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:391-2.
15. Hsu P, Mehr S. Egg: a frequent trigger of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:241-2.
16. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis to hen's egg. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1386-8.
17. Levy Y, Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome – not only due to cow's milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:325-9.
18. Federly TJ, Ryan P, Dinakar C. Food protein-induced enterocolitis syndrome triggered by orange juice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:472-3.
19. Bruni F, Peroni DG, Piacentini GL, De Luca G, Boner AL. Fruit proteins: another cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergy* 2008;63:1645-6.
20. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:95-101.
21. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, Simpson A, Custovic A. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1199-200.
22. Monti G, Castagno E, Liguori SA, Lupica MM, Tarasco V, Viola S, Tovo PA. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:679-80.
23. Coates RW, Weaver KR, Lloyd R, Ceccacci N, Greenberg MR. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension. *West J Emerg Med* 2011;12:512-4.
24. Maloney J, Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:360-7.
25. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.
26. Jayasooriya S, Fox AT, Murch SH. Do not laparotomize food-protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:173-5.
27. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:317-27.
28. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:150-4.
29. Järvinen KM, Caubet JC, Sickles L, Ford LS, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:221-2.
30. Hwang JB, Lee SH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Indexes of suspicion of typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:993-7.
31. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:425-8.
32. Hwang JB, Song JY, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S, Choi WJ. The significance of gastric juice analysis for a positive challenge by a standard oral challenge test in typical cow's

- milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci* 2008;23:251-5.
33. Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, Limongelli MG, Miceli Sopo S. Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:61-3.
34. Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46:225-40.
35. Beauchamp JN, Gaboury I, Ni A, Boland MP, Mack DR. Solid-food introduction in infants diagnosed as having a cow's-milk protein-induced enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:639-43.