



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

## **Enteropatia perdedora de proteínas**

**– A propósito de um caso clínico –**

**Clínica Universitária de Pediatria**

**Diretora do Departamento de Pediatria: Prof. Doutora Maria do Céu Machado**

**Diretora do Serviço de Pediatria: Prof. Doutora Celeste Barreto**

**Aluno: Filipa Andreia Figueira Guerra, 14029**

**Orientador: Dr.<sup>a</sup> Sara Valério de Azevedo**

**Unidade de Gastrenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica**

**Coordenadora: Prof. Doutora Ana Isabel Lopes**

**Ano letivo: 2015/2016**

### Índice de abreviaturas

- CMV: Citomegalovirus
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- EDA: Endoscopia digestiva alta
- EPP: Enteropatia perdedora de proteínas
- IgE: Imunoglobulina E
- LIP: Linfangiectasia intestinal primária
- PCR: Proteína C reativa
- PLV: Proteínas do leite de vaca

**Índice**

Índice de abreviaturas..... 2

Resumo ..... 4

Abstract..... 5

Introdução ..... 6

Caso Clínico..... 14

Discussão ..... 17

Conclusão..... 19

Bibliografia ..... 20

### Resumo

A enteropatia perdedora de proteínas (EPP) é uma entidade rara, caracterizada por perda proteica pelo trato gastrointestinal. É secundária a várias patologias, sendo uma delas a alergia alimentar.

A enteropatia alérgica é uma forma de alergia alimentar não IgE mediada, associada a EPP.

Descreve-se um caso clínico ilustrativo desta entidade e respetiva marcha diagnóstica. Criança de 2 anos e 10 meses, sexo feminino, com antecedentes familiares de atopia e pessoais de má progressão ponderal e sibilância recorrente. Aos 7 meses iniciou episódios recorrentes de edema palpebral e diarreia sem sangue, acompanhados de hipoalbuminémia grave, sem proteinúria, que motivaram três internamentos.

Da extensa investigação diagnóstica salienta-se: hipoalbuminémia (entre 2,1 e 3,3g/dL), hipogamaglobulinémia, IgE's positivas para leite de vaca e  $\alpha$ -lactoalbumina (classe 2) e  $\beta$ -lactoglobulina (classe 3). Os restantes exames complementares, incluindo marcadores de doença celíaca, serologias,  $\alpha$ -1 antitripsina fecal, exames de imagem e endoscopia não foram contributivos.

Foi assumido o diagnóstico de EPP secundária a alergia às proteínas do leite de vaca (PLV) e iniciada dieta de evicção das PLV com melhoria clínica, mas com elevação modesta da albumina (máximo: 3,3g/dL). A reintrodução de PLV (aos 22 meses) foi acompanhada de agudização clínica e laboratorial, com necessidade de reinternamento e reposição de albumina, mantendo-se a evicção até à data atual.

Pela raridade e por não ter etiologia totalmente esclarecida, podendo apenas presumir-se uma enteropatia alérgica como etiologia provável, este caso constitui um desafio diagnóstico e terapêutico.

### Abstract

Protein-losing enteropathy (PLE) is a rare condition characterized by protein loss through the gastrointestinal tract. It is secondary to a variety of diseases, including food allergy.

Allergic enteropathy is a non-IgE mediated food allergy, associated with PLE.

It is described a clinical case illustrative of this condition and its diagnosis. Child of 2 years and 10 months, female, with a family history of atopy and a personal history of poor weight gain and recurrent wheezing. At 7 months of age started with recurrent episodes of palpebral edema and diarrhea without blood, associated with marked hypoalbuminemia, without proteinuria, that motivated three hospitalizations.

The diagnostic evaluation showed hypoalbuminemia (between 2,1 and 3,3g/dL), hypogammaglobulinaemia, positive IgE's to cow's milk,  $\alpha$ -lactalbumin (class 2) and  $\beta$ -lactoglobulin (class 3). Other diagnostic exams, including celiac disease markers, serologies, fecal  $\alpha$ -1 antitrypsin, imagiologic exams and endoscopy did not give any contribution to the diagnosis.

A diagnosis of PLE secondary to cow's milk allergy was assumed and a diet with cow's milk exclusion was started, which resulted in clinical improvement although only a mild increase in albumin (maximum: 3,3g/dL). The reintroduction of cow's milk (at 22 months of age) was followed by clinical and laboratorial deterioration, which motivated a hospitalization and albumin replacement. The diet of exclusion is maintained until now.

Due to the rarity and to the not totally explained etiology, that can only make us assume an allergic enteropathy as the most probable etiology, this case is challenging in its diagnosis and therapeutics.

## Introdução

### Enteropatia perdedora de proteínas

A enteropatia perdedora de proteínas (EPP) é uma entidade rara, caracterizada por perda de proteínas pelo trato gastrointestinal (incluindo o esófago e o estômago), traduzindo-se laboratorialmente por hipoalbuminemia e clinicamente por edema (ascite, derrame pleural e pericárdico) (1).

As doenças que estão na sua base podem dividir-se em dois grupos, consoante o mecanismo patológico em: doenças que provocam alterações linfáticas e doenças que provocam agressão da mucosa (**Tabela 1**) (1).

No grupo de doenças que provocam EPP por alterações linfáticas encontram-se: causas primárias – a linfangiectasia intestinal primária (LIP); e causas secundárias, que podem ser obstrutivas, por aumento da pressão linfática ou sindrómicas (1).

As doenças que provocam EPP por agressão da mucosa, podem ainda subdividir-se em: doenças inflamatórias e ulcerativas, que incluem a doença inflamatória intestinal, infeções, tumores gastrointestinais, enterocolite necrotizante e ileíte ulcerativa; e doenças não ulcerativas, que englobam doenças alérgicas, doença celíaca, vasculites e gastropatia hipertrófica (1).

**Tabela 1: Causas de Enteropatia perdedora de proteínas, divididas de acordo com o mecanismo patológico (1).**

<b>1. Alterações linfáticas</b>
<b>1.1 Linfangiectasia intestinal primária</b>
<b>1.2 Linfangiectasia intestinal secundária</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Por obstrução:</b> Doença de Chron, Sarcoidose, Linfoma</li><li>- <b>Por aumento da pressão linfática:</b> Insuficiência cardíaca congestiva, Pericardite constrictiva</li><li>- <b>Sindrómica:</b> Turner, Noonan, Hennekam, Klippel-Trenaunay</li></ul>
<b>2. Lesão da mucosa</b>
<b>2.1 Doenças inflamatórias e ulcerativas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Doença inflamatória intestinal:</b> Doença de Chron, Colite ulcerosa</li><li>- <b>Infeções:</b><ul style="list-style-type: none"><li>Bacterianas – Salmonella, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile</li><li>Parasitárias – Giardia lamblia</li><li>Virais – Rotavírus</li></ul></li><li>- <b>Tumores gastrointestinais:</b><ul style="list-style-type: none"><li>Adenocarcinoma – esofágico, gástrico ou do cólon</li></ul></li></ul>

Linfoma Sarcoma de Kaposi - <b>Enterocolite necrotizante</b> - <b>Ileíte ulcerativa</b>
<b>2.2 Doenças não ulcerativas</b> - <b>Doenças alérgicas</b> IgE mediadas Não IgE mediadas - <b>Doença celíaca</b> - <b>Vasculites:</b> Lúpus eritematoso sistêmico, Purpura de Henoch-Schonlein - <b>Gastropatia hipertrófica (ou Doença de Ménétrier)</b>

Uma causa muito frequente de EPP é a LIP, caracterizada por dilatação dos vasos linfáticos entéricos, que por estase ou ruptura levam a perda de líquido linfático (rico em proteínas) para o tubo digestivo. Esta doença apresenta-se como edema não depressível associado a sintomas gastrointestinais, verificando-se laboratorialmente linfopénia, hipoalbuminémia e hipogamaglobulinémia (1, 2).

As doenças inflamatórias intestinais podem causar EPP por 2 mecanismos: por aumento da perda de fluidos ricos em proteína pela mucosa ulcerada (mecanismo mais comum) ou por linfangiectasia secundária (1).

Quanto aos agentes infecciosos, existem vários que podem provocar destruição entérica e consequente perda excessiva de proteínas. Entre estes encontram-se bactérias como a Salmonella, Shigella, Campylobacter ou Clostridium difficile; a Giardia lamblia ou o Rotavírus (1).

A doença celíaca pode provocar EPP devido a perda proteica, consequência da perda de vilosidades intestinais e de epitélio de superfície (1).

A gastropatia hipertrófica ou doença de Ménétrier é uma doença rara, auto-limitada na criança, caracterizada por pregas gigantes enrugadas no estômago, aumento na permeabilidade intracelular e maiores *tight junctions* entre as células. A sua principal causa é a infeção por Citomegalovírus (CMV), sendo que foi associada a outros microorganismos, nomeadamente o Helicobacter pylori. Apresenta-se com sintomas gastrointestinais inespecíficos (1, 3).

A causa alérgica é uma das entidades mais frequentes na etiologia da enteropatia perdedora de proteínas.

### Alergia alimentar

A alergia alimentar define-se como uma reação adversa decorrente de uma resposta imune específica que ocorre na exposição repetida a um determinado alimento. É distinta de outras reações alimentares adversas não imunologicamente mediadas, como: intolerância alimentar, reação iatrogénica ou reações mediadas por toxinas (4).

A prevalência da alergia alimentar varia de acordo com a idade, a dieta local, a metodologia dos estudos de prevalência, entre outros fatores (4, 5). Relativamente aos estudos, aqueles que usam dados auto-reportados têm prevalências maiores (6).

Estima-se que a prevalência de alergia alimentar na infância é de 2,5 a 5% e que a mesma tem vindo a aumentar nos últimos 10-20 anos (4, 7). No entanto, este aumento da prevalência pode dever-se a um aumento da sensibilidade para este diagnóstico, ao invés de um real aumento da mesma (6).

Os alimentos mais frequentemente implicados na alergia alimentar são leite de vaca, soja, ovo, amendoim, avelã, marisco, peixe e trigo (4, 5, 8). A alergia às PLV é a alergia alimentar mais frequente em crianças pequenas, sendo que se estima que em 50% dos casos é não IgE mediada (9).

A alergia alimentar pode ser IgE mediada, não IgE mediada (ou mediada por células) ou uma combinação de ambas (**Tabela 2**) sendo a não IgE mediada a menos frequente (10).

**Tabela 2: Alergia alimentar**

<b>Alergia IgE mediada</b>	<b>Alergia não IgE mediada</b>
Anafilaxia	Enteropatia alérgica
Síndrome de alergia oral	Enterocolite alérgica
Gastroenterite eosinofílica	Proctocolite alérgica
	Gastroenterite eosinofílica

Fisiopatologicamente, a alergia IgE mediada envolve a produção de anticorpos IgE específicos após a primeira exposição a um antígeno alimentar, o qual se liga à superfície de mastócitos e basófilos. Numa reexposição ao alérgeno, o antígeno alimentar liga-se ao anticorpo específico, causando a sua ativação e desgranulação. Os mediadores libertados, como a histamina e os leucotrienos, causam sintomas cutâneos ou respiratórios. Clinicamente, a alergia alimentar IgE mediada associa-se a sintomatologia diversa incluindo sintomas gastrointestinais, respiratórios e/ou cutâneos,

isoladamente ou em combinações variáveis. Caracteristicamente, surge 30 a 60 minutos após a ingestão alimentar (10).

A alergia alimentar não IgE mediada tem uma fisiopatologia ainda pouco esclarecida. Pensa-se que neste tipo de alergia os linfócitos T produzem citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , assim como citocinas Th2, que vão provocar lesão da parede intestinal. Assim, a alergia não IgE mediada parece ter em comum com a alergia IgE mediada a resposta imunitária Th2, distinguindo-se desta pela ausência de produção de imunoglobulinas. Clinicamente, a alergia não IgE mediada provoca sobretudo sintomatologia gastrointestinal (vómitos e diarreia, com ou sem sangue) que surge várias horas após a ingestão alimentar (10).

Dentro da alergia alimentar não IgE mediada podem distinguir-se, do ponto de vista clínico, três entidades: a Enterocolite alérgica, a Proctocolite alérgica e a Enteropatia alérgica (**Tabela 3**) (4, 9, 10).

A proctocolite alérgica é uma entidade que surge por volta dos 6 meses de idade, e tem resolução cerca do 1º ou 2º ano de vida. Apresenta-se por fezes com sangue e muco, numa criança saudável (4, 9-11).

A enterocolite alérgica pode manifestar-se de forma aguda ou crónica. A forma aguda é mais frequente em crianças entre os 4 e 6 meses (coincidindo com a introdução de alimentos sólidos). Manifesta-se por vómitos profusos e diarreia, que ocorrem 1 a 3 horas após a ingestão, podendo evoluir para sintomas sistémicos (desidratação, hipotensão e hipotermia) e culminar em choque. Pode haver leucocitose e trombocitose. A forma crónica é mais frequente nos recém-nascidos a tomar fórmulas infantis e manifesta-se por vómitos e diarreia intermitentes, perda de peso e atraso no crescimento (4, 8-10, 12).

A enteropatia alérgica é uma entidade rara, que surge nos primeiros meses de vida, apresentando-se por diarreia crónica, sem sangue (esteatorreia até 80% dos casos), perda de peso e atraso no crescimento. Também pode existir hipoproteinémia, anemia (leve a moderada) e défice de vitamina K (4, 10). Fisiopatologicamente, caracteriza-se por malabsorção de vários nutrientes (4). Distingue-se clinicamente das outras duas entidades alérgicas por não apresentar vómitos nem fezes com sangue e da doença celíaca por surgir em crianças mais pequenas (4, 10, 13-15).

**Tabela 3: Síndromes clínicas de alergia alimentar não IgE mediada (4, 8-12, 14, 15).**

Síndrome clínica	Clínica e Laboratório	Anatomopatologia
<b>Enteropatia alérgica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarreia crónica, sem sangue</li> <li>- Perda de peso</li> <li>- Atraso no crescimento</li> <li>- Anemia leve a moderada</li> <li>- Hipoproteinémia</li> <li>- Défice de vitamina K</li> </ul>	<u>Biópsia jejunal</u> : atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas; elevado número de linfócitos intraepiteliais e de linfócitos, plasmócitos e eosinófilos na lâmina própria
<b>Enterocolite alérgica</b>	<p><b>Forma aguda:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vômitos profusos e diarreia (com ou sem sangue) 1-3h após a ingestão</li> <li>- Pode evoluir para sintomas sistémicos (desidratação, hipotensão, letargia, palidez, hipotermia) e culminar em choque</li> <li>- Pode haver leucocitose e trombocitose</li> </ul> <p><b>Forma crónica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vômitos e diarreia intermitentes</li> <li>- Perda de peso</li> <li>- Atraso no crescimento</li> </ul>	<u>Biópsia intestinal</u> : infiltrado misto de neutrófilos e eosinófilos
<b>Proctocolite alérgica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarreia, com sangue e muco</li> </ul>	<u>Biópsia do cólon</u> : edema da mucosa; hiperplasia linfonodular e numerosos eosinófilos no epitélio e na lâmina própria

### Diagnóstico

#### Diagnóstico de Enteropatia Perdedora de Proteínas

A EPP deve ser suspeitada em doentes com edema e hipoalbuminémia, na ausência de proteinúria, devendo fazer-se diagnóstico diferencial com outras causas (**Tabela 4**). As alterações analíticas mais frequentemente associadas a esta entidade são diminuição da concentração sérica de albumina, gamaglobulina ou ceruloplasmina. Um marcador de diagnóstico bastante sensível é a deteção de  $\alpha$ 1-antitripsina fecal, uma vez que esta é uma proteína que não é secretada, nem absorvida, nem degradada no tubo digestivo, à exceção do estômago. Como limitações apresenta o facto de não mostrar o local do tubo digestivo onde ocorre a perda proteica e do resultado não ser positivo quando essa perda ocorre no estômago. Métodos imagiológicos funcionais que utilizam radiofármacos (por ex: Tc-99m albumina sérica humana), os quais permitem localizar o local de perda proteica, poderão ser úteis no diagnóstico desta entidade (1).

**Tabela 4: Causas de hipoalbuminémia (1).**

<b>Diminuição da produção</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Malnutrição proteica</li><li>• Defeito de síntese</li></ul>
<b>Aumento das perdas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enteropatia perdedora de proteínas</li><li>• Síndrome nefrótica</li><li>• Queimaduras</li></ul>
<b>Redistribuição</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inflamação dos vasos (ex: sépsis)</li><li>• Hemodiluição</li></ul>

### Diagnóstico da causa de EPP

Após o diagnóstico de EPP é necessário determinar a sua etiologia subjacente.

Para investigar causas alérgicas, os testes cutâneos e a determinação de IgE's séricas específicas geralmente apenas têm utilidade na investigação de causas IgE mediadas. No entanto, alguns doentes com alergia alimentar não IgE mediada têm IgE's específicas para alimentos positivas, tal como descrito por *Katz et al.*, embora se desconheça o contributo destas IgE's específicas para o quadro de alergia alimentar não IgE mediada (10, 16).

A base do diagnóstico da alergia alimentar não IgE mediada consiste na conjugação de três pontos fundamentais: os sinais e sintomas aquando da exposição repetida ao provável alergénio, a resolução do quadro clínico aquando da evicção do mesmo e a evidência histológica de um processo imunologicamente mediado (4).

Os exames endoscópicos são úteis para estabelecer diagnóstico diferencial com outras entidades de EPP.

A nível histológico, na enterocolite alérgica pode encontrar-se infiltrado misto de neutrófilos e eosinófilos (4). Na proctocolite alérgica pode identificar-se edema da mucosa, hiperplasia linfonodular e numerosos eosinófilos no epitélio e na lâmina própria (4, 10). Na enteropatia alérgica pode verificar-se atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas, elevado número de linfócitos intraepiteliais e de linfócitos, plasmócitos e eosinófilos na lâmina própria (10).

Na **tabela 5** encontram-se os exames complementares de diagnóstico para outras das principais causas de EPP.

### Tratamento

O tratamento atual da EPP consiste na manutenção do estado nutricional e no tratamento da sua causa subjacente, sempre que possível (1).

### Manutenção do estado nutricional

Em todos os doentes com EPP é recomendada uma dieta hiperproteica (1,5-3g/Kg/dia) com suplementação de vitaminas lipossolúveis (1).

### Tratamento da causa de EPP

Quando a causa de EPP é alérgica, o tratamento de primeira linha consiste na evicção do alergénio da alimentação da criança e substituição do mesmo por outro alimento nutricionalmente semelhante (4, 6, 8-10). Por exemplo, no caso da alergia ao leite de vaca este pode ser substituído por uma fórmula infantil com proteínas do leite de vaca extensamente hidrolisadas, semi-elementar ou elementar, de acordo com a evolução clínica e laboratorial (6).

A criança deverá ter acompanhamento nutricional para a instituição de uma dieta de evicção que não seja demasiado restritiva, uma vez que não existe evidência de benefício de uma dieta de elevada restrição. A criança e os pais devem receber formação sobre a interpretação da lista de alergénios nos rótulos alimentares (4).

Se a criança ainda estiver a ser amamentada, a mãe também deverá fazer evicção do alergénio (6).

O alergénio deve ser reintroduzido mais tarde, através de uma prova de provocação oral, realizada em ambiente hospitalar (4, 8-10). Não está estabelecido o momento de realização dessa prova, o qual depende do alimento em causa, da idade da criança e da história clínica. Contudo, no caso da alergia às PLV deve ser tentada a reintrodução após os 12-18 meses (4).

Não está recomendada qualquer terapêutica farmacológica no tratamento da alergia alimentar (4).

Na **tabela 5** encontra-se a terapêutica para outras das principais causas de EPP.

**Tabela 5: Diagnóstico diferencial entre causas de Enteropatia perdedora de proteínas (1)(3)(13)(2).**

<b>Causas</b>	<b>Fisiopatologia</b>	<b>Clínica</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Terapêutica</b>
<b>Linfangiectasia intestinal primária</b>	Dilatação dos vasos linfáticos entéricos, que por estase ou ruptura levam a perda de líquido linfático (rico em proteínas) para o tubo digestivo	- edema não depressível - diarreia, náuseas e vômitos - linfopenia - hipoalbuminemia - hipogamaglobulinemia	- Exames endoscópicos - Exame anatomopatológico	-Dieta hipolipídica -Suplementos de ácidos gordos de cadeia média ( <i>MCT oil</i> )
<b>Doenças inflamatórias intestinais</b>	2 mecanismos: - Aumento da perda de fluidos ricos em proteína, pela mucosa ulcerada -Linfangiectasia secundária	-diarreia crônica - dor abdominal - perda de peso - manifestações extra-intestinais - leucocitose	- Calprotectina fecal - Exames imagiológicos - Exames endoscópicos	Corticosteróides
<b>Infeções</b>	- Causada por: Bactérias (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile); Parasitas (Giardia lamblia) ou Virais (Rotavírus)	- febre - leucocitose - neutrofilia	- Coproculturas - Serologias	-Antibióticos -Antivirais -Antiparasitários
<b>Doença celíaca</b>	- Perda proteica por perda das vilosidades intestinais e do epitélio de superfície	- perda de peso - diarreia crônica (esteatorreia) - atraso no crescimento - anemia	- Anticorpo anti-gliadina - Anticorpo anti-transglutaminase - IgA total - Exame anatomopatológico	-Dieta com restrição de glúten
<b>Gastropatia hipertrófica (ou Doença de Ménétrier)</b>	- Aumento na permeabilidade intracelular e maiores <i>tight junctions</i> entre as células - Causada por infecção por CMV ou Helicobacter pylori	- náuseas, vômitos, anorexia, perda de peso - anasarca	- Ecografia abdominal - Exames endoscópicos - Exame anatomopatológico	-Tratamento de suporte -Se infecção por CMV: Ganciclovir -Se infecção por H. pylori: Antibiótico -Inibidores da bomba de prótons

### Caso Clínico

Criança do sexo feminino, atualmente com 2 anos e 10 meses (DN: 13/06/2013), filha de pais não consanguíneos, tendo o pai 35 anos e antecedentes de rinite alérgica e a mãe 29 anos e antecedentes de doença de Raynaud idiopática.

Dos antecedentes pessoais destaca-se parto às 36 semanas e 6 dias, distócico (ventosa), com índice de Apgar de 8/9 e somatometria de 2660 g, 45 cm de comprimento e 33 cm de perímetro cefálico ao nascer. Aleitamento materno até aos 8 meses, com introdução de leite adaptado, papas e sopas aos 4 meses. Má progressão ponderal (com cruzamento do percentil 50 para o 15) entre os 3 e os 10 meses de idade. Internamento aos 7 meses de idade por bronquiolite aguda. Infecções respiratórias aos 10 meses de idade, que não condicionaram internamento. Diagnóstico de sibilância recorrente aos 15 meses e desde então sob terapêutica com Fluticasona inalada. Plano nacional de vacinação atualizado, e vacina anti-pneumocócica.

Aos 7 meses iniciou episódios de edema palpebral bilateral, de agravamento progressivo. Simultaneamente apresentava quadro de coriza e dejeções diarreicas com muco e sem sangue, descritas como mais moles que o padrão habitual. Neste contexto foi observada no Serviço de Urgência de Pediatria do hospital da área de residência onde, após exclusão inicial de proteinúria associada, foi internada para esclarecimento etiológico. Na avaliação analítica verificou-se hipoproteinémia (3,3 g/dl) com hipoalbuminémia (2,1 g/dl) e hipogamaglobulinémia (0,12 g/dl). A pesquisa de anticorpos anti-gliadina e anti-transglutaminase foram negativas. Por suspeita de alergia às PLV, uma vez que se verificou relação temporal entre início do quadro e início de fórmula para lactentes e papa láctea, teve alta com prescrição de uma fórmula semi-elementar tendo sido encaminhada para seguimento em Hospital de Dia de Gastroenterologia Pediátrica. Nesta altura não foram solicitados exames endoscópicos.

Dos 7 até aos 11 meses foi seguida em regime de Hospital de dia verificando-se resolução do edema palpebral e normalização das dejeções. Da avaliação laboratorial seriada salienta-se IgE's específicas para leite (0,19kU/L, classe 0), para  $\alpha$ -lactoalbumina (0,19kU/L, classe 0), para  $\beta$ -lactoglobulina (0,30kU/L, classe 0), para clara (<0,10kU/L, classe 0) e para gema do ovo (<0,10kU/L, classe 0) e para caseína (<0,10kU/L, classe 0) negativas, hipoalbuminémia (2,1 g/dl) e IgG diminuída (141 mg/dL).

Aos 11 meses de idade foi novamente internada, por reaparecimento do edema palpebral bilateral acentuado, sem diarreia. Do exame objectivo destacava-se: Bom estado geral e nutricional, edema palpebral bilateral, sem edema visível noutras localizações, auscultação cardio-pulmonar sem alterações, abdómen globoso, sem organomegalias nem ascite. Na avaliação analítica confirmaram-se a hipoproteinémia (proteínas totais entre 3,9-4,1 g/dL) e a hipoalbuminémia (albumina entre 2,0-2,8 g/dL) previamente identificadas, proteinúria ligeira (proteinúria das 24horas: 79,6mg) e elevação da calprotectina fecal (588µg/g).

Para melhor caracterização da EPP, foram realizadas endoscopia digestiva alta (EDA) e rectossigmoidoscopia, tendo os resultados sido inconclusivos com a EDA a revelar “Mucosa gástrica ligeiramente hiperemiada. Mucosa duodenal com ponteados esbranquiçados.” e a rectossigmoidoscopia a documentar “Mucosa do recto e sigma hiperemiada, com lesões aftoides punctiformes dispersas.”. O exame anatomopatológico revelou “Mucosa gástrica, do tipo corpo, superficial, com gastrite crónica ligeira, não ativa. Não se observa *Helicobacter pylori*. Mucosa duodenal com ligeiro infiltrado linfoplasmocitário com alguns neutrófilos e eosinófilos. Há permeação focal do epitélio de superfície por neutrófilos. Estudo imunohistoquímico para CMV negativo.”. O exame anatomopatológico da porção final do intestino revelou “Mucosa com arquitetura geral e população epitelial conservadas, ligeiro infiltrado inflamatório linfoplasmocitário na lâmina própria, focalmente com neutrófilos e eosinófilos, que permeiam o epitélio de superfície, aspetos sugestivos de colite ativa focal. Estudo imunohistoquímico para CMV negativo.”. Foi também feita pesquisa de ADN de CMV por *polymerase chain reaction* na mucosa gastrointestinal, sendo que esta foi negativa na mucosa gástrica e positiva na mucosa do duodeno e do cólon.

Foram também realizadas serologias para CMV, que documentaram infeção passada (IgG positiva e IgM negativa). Foi repetido o doseamento de IgE's específicas que mostraram positividade para o leite e proteínas lácteas (IgE específica para leite: 2,80kU/L, classe 2; IgE específica para  $\alpha$ -lactoalbumina: 2,53kU/L, classe 2; IgE específica para  $\beta$ -lactoglobulina: 5,18kU/L, classe 3). O doseamento de  $\alpha$ -1 antitripsina fecal foi negativo (<0,1mg/g; valor normal: <0,3mg/g)).

No decurso do internamento, identificou-se como fator desencadeante da recaída a introdução acidental de PLV na dieta, segundo a mãe (fórmula parcialmente hidrolisada). A doente teve alta com remissão completa do edema periorbitário, mas com manutenção da hipoproteinémia (4,0 g/dL) e da hipoalbuminémia (2,8 g/dL), tendo

ficado a aguardar resultados de exames complementares requisitados no internamento e tendo tido indicação para manter dieta com evicção das proteínas do leite de vaca, por se considerar como diagnóstico etiológico mais provável para EPP a alergia às PLV.

Aos 22 meses, por melhoria clínica, melhoria dos valores de albumina (albumina 3,3 g/dl) e IgE específicas para PLV negativas, fez prova de provocação com PLV. Três semanas depois foi novamente internada por quadro de aumento do volume abdominal, dejeções diarreicas e reaparecimento de edema palpebral bilateral. Na avaliação analítica verificou-se a hipoalbuminémia (2,2 g/dL) e a hipogamaglobulinémia (0,1 g/dL) anteriormente descritas. Por abdómen muito globoso, foi pedida ecografia abdominal, que documentou “Moderada hepatomegália de contornos regulares e parênquima homogéneo. Moderada quantidade de líquido ascítico visualizado entre as ansas, em todos os quadrantes abdominais e na cavidade pélvica. Ansas do delgado com evidente espessamento difuso da parede, sem distensão anómala e com peristaltismo mantido.”. Durante o internamento foi necessária perfusão de albumina, para melhoria dos valores de albumina sérica e da ascite (ecografia de controlo documentou: redução significativa do líquido peritoneal). Foi instituída dieta hipolipídica e hiperproteica, com evicção total de PLV e ovo, com utilização de fórmula elementar.

Foi feita nova investigação etiológica de que se salienta: Testes epicutâneos que foram negativos para leite e outros alérgenos alimentares e apenas positivos para ácaros, EDA e rectossigmoidoscopia que foram sobreponíveis às anteriormente realizadas, nomeadamente sem identificação de linfangiectasias. O exame anatomopatológico foi novamente negativo para CMV e documentou “Mucosa gástrica de transição, superficial, com ligeira gastrite crónica não ativa. Lâmina própria com linfócitos e plasmócitos. Não se observa *Helicobacter pylori*. Mucosa gástrica do corpo, superficial, sem alterações com carácter patológico. Mucosa duodenal com irregularidade na morfologia das vilosidades, sem atrofia, população celular epitelial e prato estriado conservados. Na lâmina própria há ligeiro infiltrado inflamatório constituído por plasmócitos (CD138+), linfócitos T (CD3+), raros linfócitos B (CD20+), exceto nos agregados linfóides, raros neutrófilos e alguns eosinófilos. Há permeação epitelial aumentada por linfócitos T (CD3+), ligeira hiperplasia das criptas e agregados linfóides basais. Ausência de microorganismos e linfangiectasias.”. O exame anatomopatológico da porção distal do intestino mostrou “Mucosa com alterações arquiteturais ligeiras e focais (ramificação e dilatação de algumas criptas), ligeira diminuição do número de células caliciformes, ligeiro infiltrado linfoplasmocitário na lâmina própria com alguns

eosinófilos. Metaplasia das células de Paneth, segmentos do epitélio de superfície com microvacuolização do citoplasma e agregados linfóides basais. Ausência de microorganismos.”. Foi feita pesquisa de vírus, parasitas e bactérias nas fezes, que foi negativa. As serologias virais (para CMV, Adenovírus, Coxsackie, Echovírus, Parvovírus, Herpes 1 e 2 e vírus Epstein-Barr) foram negativas. A pesquisa de Ac-antitransglutaminase também foi negativa. Foi efetuado estudo de imunodeficiências primárias que foi negativo.

Durante o internamento verificou-se evolução clínica e laboratorial favorável tendo a doente tido alta.

Em regime de Hospital de Dia de Gastrenterologia Pediátrico, a doente manteve-se clinicamente estável sem recidiva dos edemas e sem novos episódios de diarreia. No entanto, manteve hipoalbuminémia com valores de albumina entre 3,1 e 3,3g/dl.

Dos 24 aos 32 meses, por elevação lenta da albumina e atendendo à estabilidade clínica efetuou prova de provocação sucessivamente com fórmula semi-elementar, ovo e soja com boa tolerância e sem recaída clínica ou laboratorial. Não está ainda previsto a introdução de PLV em natureza.

### Discussão

A hipoproteinémia (por hipoalbuminémia e hipogamaglobulinémia) tem como etiologias possíveis a diminuição da produção (por malnutrição proteica), ou aumento da perda, por via intestinal ou urinária. No caso descrito, a hipótese hipoprodução por malnutrição foi excluída através da história clínica e a perda renal foi excluída pelos exames complementares de diagnóstico (por proteinúria não nefrótica na urina de 24h).

Deste modo, assumiu-se perda intestinal como a etiologia provável, ou seja, uma EPP. No entanto, verificou-se um doseamento de  $\alpha$ -1 antitripsina fecal negativo, o que não é expectável se a EPP ocorrer no intestino, mas é o expectável se a perda proteica for gástrica. Para investigar EPP também se poderia ter utilizado uma cintigrafia, para detetar o local de perda proteica, mas tal não foi realizado.

Após se ter assumido uma EPP como diagnóstico provável foi necessário investigar a causa subjacente. A pesquisa de vírus, parasitas e bactérias nas fezes foi negativa, permitindo excluir causas infecciosas. A pesquisa de CMV indicou infeção passada, a EDA não apresentou achados característicos e o estudo imunohistoquímico para CMV,

bem como a pesquisa de DNA de CMV nas biópsias gástricas foi negativo, tornando pouco provável a doença de Ménétrier.

A pesquisa de anticorpos anti-gliadina e anti-transglutaminase foi negativa, afastando a hipótese de doença celíaca. O doseamento de calprotectina fecal foi positivo, mas o valor por si só é inespecífico para o diagnóstico de doença inflamatória intestinal uma vez que as análises laboratoriais, os exames endoscópicos e as ecografias afastam essa hipótese.

A existência de hipogamaglobulinémia e o facto da EDA ter mostrado mucosa duodenal com ponteados esbranquiçados torna a hipótese de LIP provável. No entanto a inexistência de linfopenia e o facto do resultado dos exames histológicos não ter sido conclusivo tornam esta hipótese menos provável, mas não pode ser definitivamente excluída pelo facto de a doente manter hipoalbuminémia apesar da dieta de evicção das PLV.

A causa alérgica para a EPP parece ser a mais provável porque: os sintomas de diarreia surgiram após a introdução aos 4 meses de fórmula infantil à base de PLV; os sintomas melhoraram após a evicção da fórmula; houve reaparecimento dos sintomas nas provas de provocação oral; existe história familiar de atopia.

O facto da sintomatologia alérgica ser gastrointestinal sugere uma alergia não IgE mediada. No entanto, tal como observado em outros estudos, a positividade das IgE's específicas para o leite,  $\alpha$ -lactoalbumina e  $\beta$ -lactoglobulina não explicam totalmente os sintomas gastrointestinais, nem permitem excluir uma alergia mediada por células, desconhecendo-se o seu papel na alergia alimentar não IgE mediada (10, 16).

Dentro dos síndromes de alergia alimentar não IgE mediada, o facto de se verificar apenas diarreia sem sangue e sem vômitos sugere uma enteropatia alérgica, tornando-a a entidade mais provável.

Por não haver um resultado conclusivo nos exames complementares, assumiu-se um diagnóstico presuntivo de enteropatia perdedora de proteínas devido a alergia alimentar não IgE mediada.

Perante o diagnóstico presuntivo de EPP iniciou-se uma dieta hiperproteica e pela provável causa alérgica fez-se evicção de PLV (inicialmente com fórmula semi-elementar e temporariamente com fórmula elementar).

Pelo facto de não se poder excluir com segurança o diagnóstico de linfangiectasia fez-se suplementação com triglicéridos de cadeia média. A razão da utilização destes em substituição dos triglicéridos de cadeia longa prende-se com o facto dos primeiros

serem absorvidos na circulação portal, fazendo um bypass aos linfáticos entéricos, promovendo um melhor estado nutricional (1).

O facto do diagnóstico de alergia alimentar não IgE mediada ser fortemente baseado na clínica, por não haver nenhum meio complementar de diagnóstico específico e sensível para o mesmo, conduz frequentemente a um sobrediagnóstico desta doença. Uma consequência disso é submeter inapropriadamente o doente à restrição de um vasto número de alimentos, com consequentes problemas nutricionais, sobretudo uma criança, visto que esta se encontra em fase de crescimento (4, 6).

Dois estudos compararam o registo alimentar de crianças com alergia alimentar em relação a crianças não alérgicas e verificaram que crianças com alergia ao leite de vaca estavam mais suscetíveis a: ingerir quantidades de cálcio inferiores às recomendadas para a idade e sexo (17); ingerir quantidades de proteínas inferiores e quantidades de lípidos superiores; e estar num percentil de crescimento inferior ao esperado para a idade (18).

Deste modo, crianças com alergia alimentar estão em maior risco de desequilíbrios nutricionais, pelo que devem ter acompanhamento nutricional e devem ser monitorizadas regularmente para avaliação do seu crescimento (4).

### **Conclusão**

Este é um caso de uma criança com hipoalbuminémia marcada e episódios de edema palpebral e diarreia sem sangue recorrentes, em que se assume um diagnóstico presuntivo de enteropatia perdedora de proteínas por alergia não IgE mediada ao leite de vaca.

O diagnóstico de EPP é apenas presuntivo, uma vez que a investigação laboratorial não confirmou inequivocamente perda proteica a nível gastrointestinal. Na base desta doença parece estar uma alergia não IgE mediada ao leite de vaca, visto que os sintomas surgiram após a introdução de fórmula infantil à base de PLV e melhoraram após a evicção da mesma. No entanto, a hipoalbuminémia mantém-se apesar da dieta de evicção, o que torna este caso num desafio diagnóstico.

Nesta criança, a dieta de evicção do leite de vaca associada a hipoalbuminémia pode conduzir a um maior risco nutricional, pelo que há necessidade de monitorização regular do seu crescimento.

### Bibliografía

1. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr*. 2010;169(10):1179-85.
2. Lobato Salinas Z, Segarra Cantón O, Torán Fuentes N, Sitjes Costas J. [Primary intestinal lymphangiectasia. A rare diagnosis of protein-losing enteropathy]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(6):606-8.
3. González Carretero P, Pociello Albiñana N, Martín del Barrio S, Vilar Escrigas P. [Edema as the form of presentation of protein-losing enteropathy]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(6):633-4.
4. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-58.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
6. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010;303(18):1848-56.
7. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594-602.
8. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):222-8.
9. 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(4):360-7.
10. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int*. 2013;62(3):297-307.
11. Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, D'Alfonso Y, Marcheggiano A, Federici T, et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:82.

12. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):208-16.
13. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl:S61-6.
14. Kondo M, Fukao T, Omoya K, Kawamoto N, Aoki M, Teramoto T, et al. Protein-losing enteropathy associated with egg allergy in a 5-month-old boy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(1):63-6.
15. Wada T, Matsuda Y, Muraoka M, Toma T, Yachie A. Fecal eosinophil-derived neurotoxin in cow's milk-sensitive enteropathy: a case report. *Allergol Int*. 2015;64(1):99-100.
16. 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(3):647-53.e1-3.
17. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(11):1648-51.
18. Tiainen JM, Nuutinen OM, Kalavainen MP. Diet and nutritional status in children with cow's milk allergy. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49(8):605-12.