

# COLITE ALÉRGICA: características clínicas e morfológicas da mucosa retal em lactentes com enterorragia

Norys Josefina DIAZ<sup>1</sup>, Francly Silva PATRICIO<sup>2</sup>, e Ulysses FAGUNDES-NETO<sup>3</sup>

**RESUMO** - *Racional* - Recentes estudos indicam a importância do infiltrado eosinofílico na mucosa retal que, juntamente com os dados clínicos, pode servir para estabelecer o diagnóstico de colite alérgica. *Objetivos* - Descrever, prospectivamente, as características clínicas e a morfologia da mucosa retal em pacientes com enterorragia e suspeita diagnóstica de alergia às proteínas do leite de vaca. *Material e Métodos* - Foram estudados 20 pacientes, menores de 6 meses para descrever suas características clínicas e a histologia da mucosa retal que foi comparada com um grupo controle, com suspeita de megacólon congênito. *Resultados* - A idade média dos pacientes foi  $97 \pm 47$  dias; enterorragia teve início antes dos 120 dias em 85% deles; em vigência de aleitamento materno (40%) artificial ou misto (60%). O achado histológico, estatisticamente significativo, foi o infiltrado aumentado de eosinófilos, na mucosa retal, em 18 pacientes. *Conclusão* - Pode-se afirmar que esses achados constituem, associados aos dados clínicos, os mais importantes elementos no diagnóstico de colite alérgica, em pacientes menores de 6 meses com enterorragia, que estejam recebendo aleitamento materno e/ou aleitamento artificial.

**DESCRITORES** - Hipersensibilidade a leite. Colite. Mucosa intestinal. Lactente.

## INTRODUÇÃO

Colite é termo utilizado para designar processos inflamatórios, de diferentes etiologias, que envolvem o intestino grosso, na presença de lesões microscópicas características, não necessariamente associadas a alterações macroscópicas. A causa mais importante da colite, no primeiro ano de vida, é alergia alimentar<sup>(19)</sup>, sendo as proteínas do leite de vaca e da soja os alérgenos principalmente implicados<sup>(5)</sup>, podendo inclusive ser veiculados pelo leite materno<sup>(1)</sup>. Enterorragia é a principal manifestação clínica e que pode ser a única queixa ou mesmo vir acompanhada de outros sintomas<sup>(12,23)</sup>; na maioria das vezes, porém, apenas o quadro sintomático não é suficiente para esclarecer a etiologia da colite. O estudo histopatológico da mucosa retal deve sempre ser realizado e se constitui no

método diagnóstico mais importante, embora não patognômico, para o esclarecimento da etiologia da colite. Assim sendo, além de outras possíveis anormalidades morfológicas, a presença de um infiltrado eosinofílico na mucosa retal, associado a manifestações clínicas pertinentes, sugere fortemente a suspeita diagnóstica de colite alérgica. O desaparecimento dos sinais em concomitância com a retirada da suposta proteína agressora da dieta e a restituição integral da morfologia da mucosa retal, preenche os critérios de forma suficiente para a confirmação diagnóstica de colite alérgica.

Considerando que no nosso meio, até o presente momento, não são conhecidos estudos que correlacionem os dados clínicos com os achados histopatológicos na colite alérgica, realizou-se este projeto de pesquisa para descrever as características clínicas e morfológicas da mucosa retal neste grupo de pacientes e compará-las com um grupo controle.

Trabalho realizado na <sup>1</sup> Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Pediatria e <sup>2</sup> Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo e no Instituto Paulista de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição, para obtenção do título de Mestre em Pediatria.

Endereço para correspondência: Dra. Norys Diaz - Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica - UNIFESP-EPM - Rua Pedro de Toledo, 441 - Vila Clementino - 04039-031 - São Paulo, SP. e-mail: norysdiaz10@hotmail.com

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

### Pacientes

Foram estudados, de forma prospectiva e consecutiva, 20 lactentes, de ambos os sexos, menores de 6 meses, com queixa de sangramento vivo nas fezes e suspeita clínica de alergia alimentar. Em cada caso foram obtidas as seguintes informações: idade, sexo, idade de início da enterorragia, presença de outros sintomas associados (vômitos, regurgitação, diarreia, palidez, distensão abdominal, dor abdominal, ganho ponderal inadequado, constipação e febre), peso ao nascer, tipo de alimentação no início dos sintomas (leite materno, leite de vaca ou a combinação de ambos), idade do desmame, tratamentos dietéticos prévios, antecedentes pessoais e familiares de primeiro grau de outras doenças de provável origem alérgica.

Foram realizados os seguintes testes laboratoriais: hemograma completo, protoparasitológico e coprocultura. A avaliação do estado nutricional foi determinada segundo os critérios de GOMEZ<sup>(9)</sup>, tomando como referência o gráfico de crescimento ponderoestatural do NCHS<sup>(30)</sup>.

### Critérios de inclusão

1. Presença de sangue vivo nas fezes ou diarreia sanguinolenta, acompanhado ou não de outros sintomas.
2. Aleitamento materno exclusivo, artificial ou misto.
3. Ausência de antecedentes de hipóxia durante o período neonatal.

### Critérios de exclusão

1. Presença de parasitas e/ou agentes enteropatogênicos nas fezes.
2. Alterações de coagulação.

### Critérios diagnósticos de colite alérgica

Foram utilizados os critérios propostos por WALKER-SMITH<sup>(31)</sup>, a saber:

1. Presença de sangramento retal em um paciente com desenvolvimento ponderoestatural normal.
2. Exclusão de causas infecciosas de colite.
3. Desaparecimento dos sintomas, após eliminação do leite de vaca da dieta da criança e da mãe
4. Desencadeamento precoce não é necessário, na rotina poderia ser tentado entre 9 e 12 meses de idade, quando provavelmente, a criança já será tolerante ao leite de vaca.

### Controles

Constituído por 10 lactentes menores de 1 ano, com suspeita de megacólon congênito, que não apresentavam manifestações clínicas compatíveis com colite, bem como antecedentes de alergia alimentar e cujo desenvolvimento ponderoestatural encontrava-se dentro dos limites da normalidade. A análise da mucosa retal, obtida por biópsia, mostrou-se compatível com os padrões de normalidade.

### Avaliação morfológica da mucosa retal

Biópsia retal foi realizada durante o período de estado da enfermidade, antes do início do tratamento, sem sedação e sem preparo prévio, com pinça de aspiração de Rubin. Em todos os pacientes foram colhidos três fragmentos a 2, 3 e 5 cm da borda anal, das paredes lateral ou posterior do reto. Os fragmentos de tecido foram submergidos em solução fixadora de formalina a 10% e, posteriormente, incluídos em parafina, processados em micrótomo em cortes de 4 a 5 micras de espessura e corados pela técnica de hematoxilina-eosina. Para cada caso foi feita avaliação inicial qualitativa de toda a lâmina de biópsia tendo sido escolhido o fragmento que apresentasse maior intensidade de anomalias anatomopatológicas, sendo estudados cinco campos de grande aumento para cada paciente. Os elementos microscópicos avaliados foram: alterações no epitélio superficial (degeneração, regeneração, erosão, criptite, metaplasia de células de Paneth), alterações da arquitetura glandular (distorção, ramificação, abscessos crípticos), conteúdo mucoso das glândulas (normal ou reduzido), infiltrado da lâmina própria (tipo, extensão, quantidade), nódulos linfóides (presença, número, localização), presença de granulomas, parasitas, fungos, corpos de inclusão de citomegalovírus e outras inclusões virais. O número de eosinófilos e neutrófilos foi realizada para cada uma das camadas da mucosa retal (epitélio superficial, epitélio glandular, lâmina própria e muscular da mucosa).

A contagem de eosinófilos foi realizada tomando como padrão de anormalidade os achados dos estudos de WINTER et al.<sup>(32)</sup> e ODZE et al.<sup>(23)</sup>, a saber:

1. Presença de um ou mais eosinófilos por campo, de grande aumento avaliado (400x), no epitélio superficial ou glandular ou na muscular da mucosa. O número total de células foi expresso como a média do número total de células, dividido entre o número de campos de grande aumento avaliados.
2. Presença de seis ou mais eosinófilos por campo, de grande aumento avaliado, na lâmina própria. O número total de células foi expresso da mesma forma que no item anterior.

Foram contados apenas os eosinófilos íntegros e não os degradados para evitar erros de identificação.

Para caracterização histológica da colite foram adotados os critérios de GOLDMAN<sup>(8)</sup>.

## Análises estatísticas

Foram aplicados os testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Fisher e o de comparações múltiplas. Para a descrição dos achados clínicos foram usados apenas média, desvio padrão e mediana. As médias foram calculadas e apresentadas apenas a título de informação, para a contagem celular, sendo que os valores não se comportam de acordo com a curva normal. São apresentadas as medianas.

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética Médica da Universidade Federal de São Paulo.

## RESULTADOS

### Características clínicas

A idade dos pacientes esteve compreendida entre 22 e 175 dias (média  $97 \pm 47$  dias), sendo que 50% eram do sexo feminino. A idade de início dos sintomas esteve compreendida entre 2 e 157 dias (média  $54 \pm 40$  dias), sendo que em 85% dos casos os sintomas tiveram início anteriormente aos 120 dias de idade. A determinação da idade gestacional mostrou que 80% eram nascidos de termo e 20% pré-termo; no último caso a idade gestacional esteve compreendida entre 35 e 36 semanas, 90% apresentava peso adequado ao nascer (maior de 2,500 g) e 10% apresentaram peso abaixo de 2,500 g ao nascer, sendo que nenhum deles apresentou peso inferior a 2,000 g.

A avaliação do estado nutricional, segundo os critérios de GÓMEZ<sup>(9)</sup>, indicou que 70% eram eutróficos e 30% apresentavam desnutrição de I grau. Entre os seis pacientes com déficit ponderal, três correspondiam a nascimentos pré-termo.

Com relação à alimentação quando do início dos sintomas, 60% recebiam leite de vaca ou este além do leite materno, e 40% recebiam exclusivamente leite materno. O desmame ocorreu antes dos 4 meses de idade em 92% dos pacientes (considerando-se os pacientes que não estavam em aleitamento materno exclusivo no momento da primeira consulta).

Quanto aos pacientes que recebiam leite materno exclusivo, a média de tempo entre o início da alimentação e o surgimento dos sintomas foi de  $42 \pm 38$  dias, ao passo que nos pacientes que recebiam aleitamento misto ou artificial, a média de tempo foi  $24 \pm 23$  dias; embora estas médias tenham sido consideravelmente distintas, não houve significância estatística entre ambas.

Os sintomas associados à enterorragia foram: vômito e/ou regurgitação (65%), palidez (30%), cólicas (20%), diarreia (20%), ganho ponderal inadequado (15%), distensão abdominal (15%), constipação (5%) e febre (5%). Manifestações cutâneas de provável origem alérgica estiveram presentes em 20% dos pacientes e respiratórias em 10% deles. Manifestações alérgicas em familiares de

primeiro grau estiveram presentes em 50% dos casos, sendo maternos em 15%, paternos em 5%, ambos em 20% e em irmãos em 10% deles. Em relação aos tratamentos dietéticos previamente utilizados, sem aparente sucesso, três pacientes (15%) haviam recebido fórmula de soja e dois (10%) fórmula a base de hidrolisado de proteínas.

A média de hemoglobina foi  $10,2 \pm 0,8$  g/dL, com valor mínimo de 8,1 g/dL e máximo de 11,7 g/dL e a do hematócrito  $34 \pm 2,8\%$ , mínimo de 25% e máximo 37%.

### Características morfológicas da mucosa retal

Quando avaliados os aspectos morfológicos da mucosa retal nos pacientes e nos controles (Tabela 1), encontrou-se no epitélio superficial erosão ou úlcera em 3 dos 20 pacientes estudados, ao passo que nos controles não foram observadas alterações no epitélio superficial.

A arquitetura glandular esteve preservada tanto nos pacientes, quanto nos controles; apenas 5 dos 20 pacientes tiveram conteúdo mucoso diminuído.

O infiltrado da lâmina própria esteve sempre aumentado tanto nos pacientes, quanto nos controles, sendo levemente aumentado em todos os controles e nos 20 pacientes, foi leve em 13 e moderado em 7. O infiltrado sempre foi difuso.

Nódulos linfóides estiveram presentes em 17 de 20 pacientes e em 5 de 10 controles, não existindo diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos.

Pesquisa de granulomas, parasitas, ovos, fungos e corpos de inclusão viral mostrou-se sempre negativa em ambos os grupos.

A contagem de eosinófilos e neutrófilos em cada uma das camadas da mucosa retal (Tabela 2), mostrou variação de neutrófilos entre 0,1 e 0,5 por campo de grande aumento (CGA), nos pacientes com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), sendo esta variação de 0,02 até 0,2 no grupo controle, cuja diferença não se mostrou estatisticamente significativa. Para os eosinófilos a variação foi entre 10,3 e 1,4, por CGA, nos pacientes com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), ao passo que no grupo controle a foi de 0,1 a 1,3 por CGA. A diferença entre ambos os grupos mostrou-se estatisticamente significativa para cada uma das camadas da mucosa retal.

Na muscular da mucosa verificou-se infiltrado de eosinófilos maior ou igual a 1 em 10 de 19 pacientes com APLV, não se encontrando eosinófilos na muscular da mucosa dos controles.

Foi comparado o número de eosinófilos, para cada uma das camadas da mucosa retal, nos pacientes em aleitamento materno exclusivo (AME) e aleitamento artificial ou misto (AA/M), comparados com o grupo controle (Tabela 3). A média de eosinófilos, na lâmina própria, nos pacientes em AME, foi de 11,7 e nos pacientes em AA/M foi de 9,4. Nos pacientes controles a média de eosinófilos na lâmina própria foi de 1,3. Não houve diferença no número de eosinófilos na lâmina própria entre os pacientes em AME e AA/M, existindo porém, diferença entre

esses dois grupos e o grupo controle. No epitélio superficial e glandular o número de eosinófilos apresentou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes e o grupo controle. Não foi possível

demonstrar diferença, estatisticamente significativa, no número de eosinófilos na muscular da mucosa, quando se separaram os pacientes segundo o tipo de alimentação e os compararam com o grupo controle.

**TABELA 1** – Distribuição dos achados morfológicos da biopsia retal dos pacientes com APLV e grupo controle

Achados	Morfológicos	Pacientes com APLV	Grupo controle
Epitélio superficial	erosão ou úlcera	3/20	0/10
	criptite	0/20	0/10
	degeneração	0/20	0/10
	regeneração	0/20	0/10
	metaplasia de células de Paneth	0/20	0/10
Arquitetura glandular	normal	20/20	10/10
	distorcida	0/20	0/10
	ramificada	0/20	0/10
	abscessos crípticos	0/20	0/10
	conteúdo mucoso		
	normal	15/20	10/10
	reduzido	5/20	0/10
Lâmina própria	infiltrado levemente aumentado	13/20	10/10
	infiltrado moderadamente aumentado	7/20	0/10
	infiltrado muito aumentado	0/20	0/10
	focal 0/20	0/10	
	difuso 20/20	10/10	
Nódulos linfóides	presença <sup>(a)</sup>	17/20	5/10
	localização <sup>(b)</sup>		
	superficial	9/20	2/10
	profunda	8/20	3/10
	X	1,2/biopsia	0,5/biopsia
Pesquisa de granulomas, parasitas, ovos, fungos e corpos de inclusão viral		ausentes	ausentes

<sup>(a)</sup>  $P = 0,056$  (NS)

<sup>(b)</sup>  $P = 0,5$  (NS)

**TABELA 2** – Valores de médias e medianas de eosinófilos e neutrófilos, para cada camada da mucosa retal, nos pacientes com enterorragia por APLV e grupo controle

Camada	Células	Pacientes com APLV		Grupo controle	
		X	Me	X	Me
Epitélio superficial	Eosinófilos	1,4	0,8	0,1	0,0 <sup>(a)</sup>
	Neutrófilos	0,5	0,5	0,2	0,0 <sup>(b)</sup>
Epitélio glandular	Eosinófilos	1,8	1,5	0,2	0,0 <sup>(c)</sup>
	Neutrófilos	0,3	0,0	0,1	0,0 <sup>(d)</sup>
Lâmina própria	Eosinófilos	10,3	8,0	1,3	0,8 <sup>(e)</sup>
	Neutrófilos	0,1	0,0	0,02	0,0 <sup>(f)</sup>
Muscular da mucosa	Eosinófilos	2,5	1,0	0,0	0,0 <sup>(g)</sup>

Teste de Mann-Whitney:

<sup>(a)</sup>  $P = 0,000332^*$

<sup>(b)</sup>  $P = 0,1885$  (NS)

<sup>(c)</sup>  $P = 0,000081^*$

<sup>(d)</sup>  $P = 0,4621$  (NS)

<sup>(e)</sup>  $P = 0,000035^*$

<sup>(f)</sup>  $P = 0,6472$  (NS)

<sup>(g)</sup>  $P = 0,006779^*$

**TABELA 3** – Valores de médias e medianas de eosinófilos, para cada camada da mucosa, nos pacientes em aleitamento materno exclusivo, em aleitamento artificial ou misto e grupo controle

Camada	Pacientes em AME		Pacientes em AA/M		Grupo controle	
	X	Me	X	Me	X	Me
Epitélio superficial	1,4	1,0	1,3	0,8	0,1	0,0 <sup>(a)</sup>
Epitélio glandular	1,6	1,5	2,0	1,7	0,2	0,09 <sup>(b)</sup>
Lâmina própria	11,7	11,7	9,4	8,0	1,3	0,8 <sup>(c)</sup>
Muscular da mucosa	1,0	0,0	3,3	1,0	0,0	0,0 <sup>(d)</sup>

Teste de Kruskal-Wallis:

<sup>(a)</sup> H Calculado = 12,4\*

<sup>(b)</sup> H Calculado = 15,2\*

<sup>(c)</sup> H Calculado = 17,1\*

<sup>(d)</sup> H Calculado = 5,4 (NS)

Teste de comparações múltiplas epitélio superficial:

AME/AA/M = 0,52 (NS) AME/CONT = 11,7\* AA/M/CONT = 12,2\*

Epitélio glandular:

AME/AA/M = 0,13 (NS) AME/CONT = 13,3\* AA/M/CONT = 13,2\*

Lâmina própria:

AME/AA/M = 0,8 (NS) AME/CONT = 14,6\* AA/M/CONT = 13,8\*

## DISCUSSÃO

No primeiro ano de vida as manifestações gastrointestinais induzidas pela APLV são as mais freqüentes, seguidas das manifestações cutâneas e respiratórias<sup>(6, 18)</sup>. Sangramento intestinal que ocorre em diferentes regiões do trato gastrointestinal tem sido relacionado com APLV<sup>(3, 15)</sup>, sendo o sangramento retal o mais freqüentemente observado<sup>(12, 21, 27)</sup>.

Dois pacientes, iniciaram os sintomas aos 3 e 2 dias de idade, respectivamente, ambos em uso exclusivo de leite materno. Existem vários relatos de colite por APLV, com início entre 1 e 3 dias de idade<sup>(29)</sup>, sugerindo sensibilização intra-útero. A produção de imunoglobulina da classe IgE não específica tem sido documentada em fetos humanos. Outro elemento que deve ser considerado no desenvolvimento de sintomas de alergia alimentar, induzidos pelas proteínas do leite de vaca, nos primeiros dias de vida, é a prática de administrar aos recém-nascidos, logo nas primeiras horas, mamadeiras com fórmulas adaptadas de leite de vaca. HOST et al.<sup>(17)</sup>, estudando 1.749 neonatos, encontraram 9 pacientes que desenvolveram APLV enquanto eram alimentados com leite materno exclusivo; quando os prontuários desses pacientes foram revisados, evidenciaram-se que todos haviam recebido leite de vaca, durante os 3 primeiros dias no berçário. A exposição às proteínas do leite de vaca, inadvertida e ocasional, pode iniciar o processo de sensibilização em crianças predispostas e a exposição posterior a mínimas quantidades das proteínas bovinas, presentes no leite materno, podem servir como desencadeadores de alergia.

O desmame precoce entre os 12 pacientes que recebiam aleitamento artificial ou misto, é informação útil com relação à duração da amamentação exclusiva, em crianças que desenvolvem colite por APLV. O leite materno oferece proteção contra a penetração de antígenos para a circulação sistêmica, induzindo a maturação da barreira de permeabilidade gastrointestinal ou provendo fatores intraluminais que promovem importante efeito protetor, até que a barreira natural esteja plenamente desenvolvida<sup>(26)</sup>. Em animais de experimentação tem sido mostrado um efeito antiinflamatório do leite humano sobre colite induzida quimicamente<sup>(10)</sup>.

Estudos avaliando os efeitos preventivos da administração de leite materno, têm dado maior ênfase ao efeito no desenvolvimento de manifestações cutâneas e respiratórias de atopia, sendo difícil avaliar seu efeito específico no desenvolvimento de sintomas gastrointestinais, como a enterorragia. Alguns autores<sup>(13, 16, 28)</sup> contradizem os efeitos benéficos do leite materno para prevenir alergia. A administração de leite materno e o retardo na introdução de sólidos na dieta do lactente, até 4 a 6 meses de idade, têm mostrado efeito protetor contra o desenvolvimento de doenças alérgicas em população de alto risco<sup>(33)</sup>. A maioria dos estudos demonstra que reações adversas são menos freqüentes em crianças em aleitamento materno do que em crianças

alimentadas com fórmulas lácteas e concordam que a incidência de reações adversas às proteínas do leite de vaca é menor com alimentação exclusiva ao seio<sup>(4, 11, 22)</sup>.

Desnutrição de I grau esteve presente em seis (30%) dos pacientes. Dentre eles, três correspondiam ao grupo de quatro pacientes pré-termo. A prematuridade tem sido considerada como fator de risco para o desenvolvimento de APLV, provavelmente relacionada com a maior permeabilidade intestinal e imaturidade do sistema imunológico gastrointestinal, permitindo a passagem de macromoléculas e o desenvolvimento de respostas anormais ao contato com partículas potencialmente antigênicas<sup>(2, 10, 14)</sup>. Em contrapartida, dois estudos<sup>(17, 20)</sup> indicam incidência de APLV em pacientes pré-termo entre 1,1% e 4,4%, não sendo assim diferente do que é relatado em crianças a termo.

Os achados do presente estudo concordam com os relatados na literatura, onde vômitos, diarreia e cólicas são os sintomas mais freqüentemente associados com a enterorragia<sup>(23, 24, 25)</sup>, sendo constipação, febre, distensão abdominal e ganho ponderal inadequado os relatados com menos freqüência<sup>(24)</sup>.

A avaliação histológica dos fragmentos da biopsia retal dos pacientes, demonstrou que o achado predominante, para caracterização da colite, foi o aumento do infiltrado de eosinófilos, em uma ou várias das camadas da mucosa retal. Segundo os critérios de GOLDMAN<sup>(8)</sup> para a caracterização de colite, os achados histológicos do estudo presente corresponderam à colite aguda, não sendo evidenciado nenhum caso de colite crônica, o que é coincidente com o relatado em outros estudos<sup>(7, 19, 23, 32)</sup>. Três pacientes mostraram, além do infiltrado aumentado de eosinófilos, a presença de erosão no epitélio superficial (Tabela 1), que é manifestação de processo mais grave<sup>(5, 25)</sup>. Estes pacientes estavam sendo alimentados com leite de vaca quando do início dos sintomas, e diarreia sanguinolenta foi a queixa principal. Por outro lado, até o presente momento, nenhum estudo estabeleceu relação estatisticamente significativa entre a intensidade dos achados histológicos e os sintomas e/ou tipo de alimentação, relação esta que também não foi possível estabelecer na presente investigação. Entretanto, vale ressaltar que, nenhum dos pacientes desta série, em aleitamento materno exclusivo, apresentou lesões do tipo erosão ou úlcera na mucosa retal.

O número de eosinófilos considerado como anormal foi baseado nos achados de ODZE et al.<sup>(23)</sup>, onde também foram avaliados, pelo menos, cinco campos de grande aumento, para cada biopsia. A média de eosinófilos na lâmina própria no presente estudo, foi de 10,3 por CGA, sendo que outros estudos têm relatado valores entre 10,4 e 15,6 eosinófilos por CGA<sup>(32)</sup>. Quando se selecionaram os pacientes entre os que recebiam AME e AA/M, a média de eosinófilos na lâmina própria dos pacientes em AME foi 11,7 por CGA e a dos pacientes em AA/M foi 9,4 por CGA, não sendo a diferença estatisticamente significativa. ODZE et al.<sup>(23)</sup>, ao contrário, obtiveram nos pacientes em AME média

de eosinófilos menor (14,2) em relação aos pacientes em AA/M (17,4), embora estes valores também não apresentassem diferença estatisticamente significativa. A média de eosinófilos em uma cripta foi de 1,4 no estudo de WINTER et al.<sup>(32)</sup>, enquanto que a contagem por CGA nesta série, obteve média de eosinófilos no epitélio glandular de 1,8.

A presença de eosinófilos, na muscular da mucosa, como marcador de colite alérgica, já foi reconhecida anteriormente<sup>(23,32)</sup>. No presente trabalho, o infiltrado de eosinófilos na muscular da mucosa, teve média de 2,5 por CGA, enquanto nenhum paciente do grupo controle apresentou eosinófilos nesta localização. Quando se separaram os pacientes que receberam AME e os pacientes em AA/M e os compararam com os controles, a diferença entre os três grupos não foi estatisticamente significativa, sendo que quando a comparação foi feita entre o grupo total de pacientes e os controles houve diferença estatisticamente significativa. Dentre os oito pacientes em AME, quatro não apresentaram infiltrado de eosinófilos na muscular da mucosa; em um não foi avaliado. O valor máximo foi 3 eosinófilos por CGA e o valor mínimo foi 1,5 por CGA, sendo que 50% da amostra não apresentou infiltrado de eosinófilos. Dentre os 12 pacientes em AA/M, 5 não apresentaram infiltrado de eosinófilos na muscular da mucosa, o valor mínimo foi de 1 eosinófilo por CGA e o máximo de 30,5 por CGA, sendo que 60% não apresentaram infiltração de eosinófilos na muscular da mucosa; deste modo, a média de eosinófilos para os pacientes em AA/M apareceu como maior a causa da dispersão

ocasionada pelo valor muito alto em uma das amostras, pelo qual não poderia se dizer que houve infiltrado mais marcado em número de eosinófilos da muscular da mucosa nos pacientes em AA/M. Assim, ao separar os dois grupos, o teste estatístico não permitiu demonstrar diferença estatisticamente significativa.

Finalmente, a partir dos resultados deste estudo, é possível afirmar que a demonstração do incremento de infiltrado de eosinófilos na mucosa retal em pacientes com colite alérgica, constitui, associado aos dados clínicos, o mais importante elemento diagnóstico. Portanto, determinado paciente recebendo leite materno de forma exclusiva ou fórmula láctea, em bom estado geral, sem comprometimento do crescimento, com sangramento retal, que responde favoravelmente à retirada do leite de vaca e cuja mucosa retal mostra incremento do número de eosinófilos maior ou igual a 6 por CGA na lâmina própria, e/ou maior ou igual a 1 por CGA nos epitélios, e na muscular da mucosa, não teria indicação de realizar-se o desencadeamento, sendo perfeitamente suficientes os elementos mencionados para estabelecer o diagnóstico de colite alérgica.

#### AGRADECIMENTOS

Ao CNPQ (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo auxílio econômico. Ao Dr José Augusto A. C. Taddei e ao Dr José Paiva, pela orientação nas análises estatísticas.

---

Diaz NJ, Patricio FS, Fagundes-Neto U. Allergic colitis: clinical and morphological aspects in infants with rectal bleeding. *Arq Gastroenterol* 2002;39(4):260-267.

**ABSTRACT – Background** - Recent studies indicate the importance of eosinophilic infiltration in the rectal mucosa which jointly with the clinical features can serve to establish the diagnosis of allergic colitis. **Aim** - To describe prospectively, the clinical features and morphological abnormalities of the rectal mucosa in patients with rectal bleeding and clinical diagnosis of cow's milk allergy. **Methods** - Clinical features of 20 infants under 6 months of age were described. Morphological findings in rectal mucosa were compared with control group, with suspicion of congenital megacolon. **Results** - The mean age of the patients was  $97 \pm 47$  days, rectal bleeding started before 120 days in 85% of them; 40% were breastfed, 60% cow's milk formula or both. The most striking morphological feature, in 18 patients, was eosinophilic infiltration in the rectal mucosa. There was a significant statistical difference when these values were compared with control group. **Conclusions** - The increased number of eosinophils in the rectal mucosa represent the most important characteristic of allergic colitis, in patients under 6 months, with rectal bleeding, when breastfed, cow's milk formula or both.

**HEADINGS** – Milk hypersensitivity. Colitis. Intestinal mucosa. Infant.

---

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B. Bovine  $\beta$ -lactoglobulin in the human milk. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:702-7.
- Beach RC, Menzies IS, Clayden GS, Scopes JW. Gastrointestinal permeability changes in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1982;57:141-5.
- Brunerie M, Olives JP, Couvaras O, Ghisolfi J. Gastroduodénite aiguë hémorragique par intolérance aux protéines du lait de vache. *Arch Fr Pediatr* 1986;43:291-4.
- Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:380-8.
- Fagundes U, Viaro T, Patricio FRS. Enteropatia induzida por intolerância às proteínas do leite de vaca e da soja: critérios diagnósticos. *Rev Paul Med* 1987;105:166-71.
- Gerrard JW, Mackenzie J, Goluboff N, Garson J, Maningas C. Cow's milk allergy: prevalence and manifestations in an unselected series of newborns. *Acta Paediatr Scand* 1973;234:3-21.
- Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children: clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *Am J Surg Pathology* 1986;10:75-86.
- Goldman H. Inflammatory disorders of the colon and rectum. In: Goldman H, Hayek J, Federman M, editors. *Gastrointestinal mucosal biopsy*. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 377-469.
- Gómez F. Desnutrición. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1946;3:543-51.

10. Grazioso CF, Werner AL, Alling DW, Bishop PR, Buescher ES. Antiinflammatory effects of human milk on chemically induced colitis in rats. *Pediatr Res* 1997;42:639-43.
11. Gruskay FL. Comparison of breast, cow, and soy feedings in the prevention of onset of allergic disease: a 15-year prospective study. *Clin Pediatr* 1982;21:486-91.
12. Gryboski, JD, Burkle F, Hillman R. Milk induced colitis in an infant. *Pediatrics* 1966;38:299-302.
13. Halpern SR, Sellars WA, Johnson RB, Anderson DW, Saperstein S, Reisch JS. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1973;51:139-51.
14. Harrison CJ, Puntis JWL, Durbin GM, Gornall P, Booth IW. Atypical allergic colitis in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1113-6.
15. Heldenberg D, Abwy Z, Keren S, Auslaender L. Cow's milk induced hematemesis in an infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:451-2.
16. Hide DW, Guyer BM. Clinical manifestations of allergy related to breast and cow's milk feeding. *Arch Dis Child* 1981;56:172-5.
17. Host A, Husby S, Østerballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants: incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:663-70.
18. Jakobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:853-9.
19. Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, Milla PJ, Harries JT. Food allergy: the major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child* 1984;59:326-9.
20. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomized prospective study. *Br Med J* 1990;300:837-40.
21. Machida HM, Smith AGC, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:22-6.
22. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr* 1996; Suppl 414:1-226.
23. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993;24:668-74.
24. Ojuawo A, Milla PJ, Lindley KJ. Non infective colitis in infancy: evidence in favour of minor immunodeficiency in its pathogenesis. *East Afr Med J* 1997;74:233-6.
25. Pedrejón AA, Madrid BS, Garzón EA, Bozano GP, Allué IP. Colitis inducida por alérgeno alimentario: presentación de 20 casos. *An Esp Pediatr* 1996;44:21-4.
26. Renz H, Brehler C, Petzoldt S, Prinz H, Rieger CHL. Breast feeding modifies production of SIgA cow's milk-antibodies in infants. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:149-54.
27. Rubin MI. Allergic intestinal bleeding in the newborn; a clinical syndrome. *Am J Med Sci* 1940;200:385-90.
28. Savilahti E, Tuomikoski-Jaakkola P, Järvenpää AL, Virtanen M. Early feeding of preterm infants and allergic symptoms during childhood. *Acta Paediatr* 1993;82:340-4.
29. Sherman MP, Cox KL. Neonatal eosinophilic colitis. *J Pediatr* 1982;100:587-9.
30. United States Department of Health Education and Welfare Vital and Health Statistics. National Center for Health Statistics. Growth curves for children - 18 years.. Hysatesvalle, MD; 1977. (DHEW publication (PHS), Series II, NB, 165).
31. Walker-Smith JA. Diagnosis criteria for gastrointestinal food allergy in childhood. *Clin Exp Allergy* 1995;25:20-2.
32. Winter HS, Antonioli DA, Fukagawa N, Marcial M, Goldman H. Allergy-related proctocolitis in infants: diagnostic usefulness of rectal biopsy. *Mod Pathol* 1990;3:5-10.
33. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179-90.

Recebido em 28/9/2001.  
Aprovado em 14/1/2002.