

# Journal of **FOOD ALLERGY**

Official Journal of the Brazilian Society of Food Allergy

Printed Version ISSN 2238-0752

Journal of Food Allergy - Setembro 2014 - Volume 3 - Número 3

COLITE DO LEITE MATERNO

DERMATITE HERPETIFORME

SINDROME DE HEINER



**JOURNAL OF FOOD ALLERGY**

## EDITORIAL

---

Revista Oficial da Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar - SBBA

## EDITOR-CHEFE

---

Prof. Dr. Aderbal Sabrá  
Universidade Unigrario, Rio de Janeiro, Brasil

## EDITORES CONSULTORES

---

### **Katie Allen**

University of Melbourne, Melbourne, Australia

### **Jaime Ramirez Mayans**

Instituto Nacional de Pediatría, S.S, Mexico

### **Joseph A. Bellanti**

Georgetown University Medical Center, USA

### **Jorge Amil Dias**

Centro Hospitalar S. Joao, Portugal

### **Jorge Kalil**

School of Medicine USP and  
Instituto Butantan, São Paulo, Brazil

### **Giuseppe Iacono**

Di Cristina Hospital, Italy

### **Glenn Furuta**

Univ. of Colorado Denver School of Medicine,  
USA

### **Olivier Goulet**

University of Paris 5 René Descartes, Paris, France

### **John Walker-Smith**

Emeritus Prof of Paediatric Gastroenterology  
University of London, Londo, United Kingdom

### **Marcello Barcinski**

FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

### **Mauro Batista Morais**

Paulista School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

### **Simon Murch**

Warwick Medical School, United Kingdom

### **Annamaria Staiano**

University of Naples, Federico II, Italy

### **Maria Del Carmen Toca**

University of Buenos Aires, Argentina

### **Neil Shah**

Great Ormond Street Hospital  
Institute of Child Health  
University College London, United Kingdom

### **Harland Winter**

Harvard Medical School, USA

---

### **Journal of Food Allergy**

Address: Visconde de Piraja, 330 / 311, 22410-001, Rio de Janeiro, Brazil

Telephone: + 55 21 2513-2161

E-mail: [contact@journaloffoodallergy.com](mailto:contact@journaloffoodallergy.com)

Website: [www.journaloffoodallergy.com](http://www.journaloffoodallergy.com)



## CONTEÚDO

---

Comentário do Editor Aderbal Sabrá.....	044
COLITE DO LEITE MATERNO.....	045
DERMATITE HERPETIFORME.....	049
SINDROME DE HEINER.....	057

## COMENTÁRIO DO EDITOR

---

A Journal of Food Allergy tem como objetivo primordial publicar artigos originais e de revisão sobre temas da alergia alimentar.

Considerando a escassez de artigos na literatura contemporânea que sistematizam grandes temas sobre a alergia alimentar, este conselho editorial, em trabalho conjunto com a Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar, SBAA, adquiriu os direitos de reprodução dos capítulos do livro “Manual da Alergia Alimentar” do Prof. Aderbal Sabrá, de sua segunda edição.

A partir deste número esses artigos serão impressos apenas em português, quando se tratarem de artigos de revisão. Os artigos originais serão publicados na língua de origem de seus autores (português, inglês ou espanhol), com os respectivos resumos em inglês.

Sendo assim, temos o prazer de oferecer aos nossos leitores, a partir deste número a coletânea de temas clínicos sobre a alergia alimentar, transcritos em sua totalidade da obra original.

Neste número do JFA será abordado o primeiro grupo de causas de alergia alimentar mediadas por Imunidade Celular, com os temas:

- COLITE DO LEITE MATERNO;
- DERMATITE HERPETIFORME;
- SINDROME DE HEINER.

**Aderbal Sabra, MD, PhD**  
Editor-Chefe  
Journal of Food Allergy

## COLITE DO LEITE MATERNO

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

A Colite do Leite Materno (CLM) é uma das principais causas de sangramento digestivo baixo em crianças alimentadas exclusivamente ao seio materno em todo o mundo. Ocorre no período pós-natal imediato ou em lactentes jovens. A mãe na sua sublime missão de amamentar fica desesperada quando vê seu bebe sangrar pelo tubo digestivo, como fica extremamente desapontada quando sabe que seu leite é o responsável pela doença do filho querido. O pediatra tem que ter muita habilidade para convencer a mãe que ela tem que seguir amamentando seu filho e ao mesmo tempo corrigir sua dieta.

Na verdade o que a mãe come, mas principalmente o leite de vaca que a mãe ingere, esta sendo o causador do problema. O tubo digestivo distal do bebê fica infiltrado por eosinófilos, apresenta caracteristicamente hiperplasia nodular linfóide e não raro micro ulcerações que caracterizam uma proctocolite que sangra, principalmente sob a forma de estrias de sangue na massa fecal, ao final da evacuação. Não raro as estrias de sangue estão no muco que recobrem as fezes recém emitidas.

### INTRODUÇÃO

Colite é o 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 de colite no primeiro ano de vida é a AA. Por este motivo, é necessário um entendimento mais aprofundado da origem dessa colite e os fatores imunológicos que a desencadeiam. Principalmente quando nos referimos a CLM.

O aleitamento materno fornece à criança a imunoglobulina A, sob a forma de IgA secretora, que ao chegar no muco intestinal, cria a mais importante barreira contra os antígenos da dieta, ao se ligar às proteínas heterólogas, que ali chegam, formando copro-anticorpos que serão eliminados pelas fezes, impedindo sua exposição às células M das Placas de Peyer e inibindo assim o processo de resposta imuno-alérgico às proteínas da dieta. Esta é uma das principais funções de proteção advindas da amamentação, que faz do aleitamento materno exclusivo, até os seis meses de idade, uma obrigatoriedade para todas as crianças e muito especialmente para aquelas que são potencialmente alérgicas. Somente a partir de três para quatro meses a criança passará a produzir, em quantidades suficientes, no seu próprio intestino, nos seus enterócitos, a placa secretora,

indispensável para unir duas moléculas de IgA e formar a IgA secretora.

Antígenos da alimentação e contidos na dieta da mãe, podem chegar durante a amamentação aos intestinos das crianças e provocar resposta imune. O leite de vaca da alimentação materna é o principal alimento relacionado com a colite do leite materno. Esta sensibilização pode também ocorrer pela via placentária. A proteína do leite passaria íntegra pelo trato digestivo da mãe, seria absorvida, podendo sensibilizar a criança através do leite materno, ao chegar íntegra ao trato gastrointestinal da criança, ou ainda no útero, podendo sensibilizar o feto via placentária. A CLM esta caracterizada por alterações inflamatórias do reto e cólon do bebe, resultante de reações imunológicas contra a proteína heteróloga ingerida pela mãe, tendo como órgão de choque os intestinos das crianças. Estes antígenos tendem a ser uma glicoproteína resistente ao ácido e à desnaturação pela temperatura de cocção e também resistem à ação enzimática. Por esses mecanismos a proteína passa íntegra pelo trato digestivo da mãe e é absorvida, podendo sensibilizar o feto via placenta ou o recém nascido através do leite materno, chegando íntegra ao trato gastrointestinal da criança e desencadeando a CLM.

Essa patologia afeta predominantemente crianças nos primeiros meses de vida e elas apresentam

sangramento retal com ou sem diarreia. A CLM deve estar sempre considerada no diagnóstico diferencial de recém-natos que desenvolveram hematoquezia.

### FISIOPATOLOGIA

A CLM decorre de uma reação imunológica mediada por Th1, apresentando níveis elevados de IFN-gama e IL2 no sangue periférico, acompanhado de acentuada reação inflamatória nas Placas de Peyer, principalmente no íleo terminal e nos cólons, resultando em hiperplasia nodular linfóide, vista a colonoscopia.

Baixos níveis de TGF-beta têm sido encontrados no leite destas mães que amamentam, favorecendo o aparecimento de anti-corpos IgA e IgG e de IgE específico para o leite de vaca. Por outro lado está também demonstrado que os níveis de TNF-alfa são baixos no leite da mãe que amamenta crianças com CLM. Este achado indica que a maturação das células dendríticas, apresentadoras de antígenos, está prejudicada, pois é dependente de citocinas TNF-alfa. Isto cria uma situação de regulação inapropriada na maturação das células dendríticas, que não ficam competentes para a apresentação de antígenos para as células T. Com apresentação inadequada não se ativa a resposta Th2, resultando em reação Th1 e colite do leite materno.

### QUADRO CLÍNICO

Crianças saudáveis chegam ao consultório médico no colo de suas mães que apresentam a queixa principal de que seu filho tem sangue nas fezes. Este sangramento retal pode se apresentar como sangue vivo que recobre as fezes ou serem estrias de sangue misturado ao muco fecal. O exame físico dos pacientes apresenta crianças aparentemente saudáveis e

bem nutridas o que nos permite afastar a possibilidade de doenças graves. Os pais se queixam de que o bebê apresenta muita cólica, apresenta-se irritado e chora com muita facilidade. Alguns casos se apresentam com intensa distensão abdominal. O exame da região perianal descarta a possibilidade de fissuras ou dermatite perianal.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da proctocolite do leite materno deve ser estabelecido baseado na história clínica. O sangramento ocorre nos cinco primeiros meses de idade em crianças aparentemente saudáveis. Fezes diarreicas, ricas em muco, são encontradas com frequência. As causas de sangramento perianal são afastadas pelo exame direto do ânus. Os sinais e sintomas clássicos de malabsorção estão ausentes.

A criança não apresenta nenhum dado clínico de hipersensibilidade do tipo 1, mediada por Th2, embora no hemograma ocorra uma discreta eosinofilia; podendo haver também uma discreta elevação da IgE sérica. Alterações como leucocitose, trombocitopenia não estão presentes. Os marcadores de atividade inflamatória, como por exemplo, o VHS, não são exuberantes.

Não há necessidade de se realizar colonoscopia nestes pacientes. Mas quando ela é realizada aparecem os elementos típicos da hiperplasia nodular linfóide, lesões focais ou difusas de edema ou eritema e o achado de mucosa friável e pequenas ulcerações (Figura 1). Estas lesões são principalmente encontradas no reto e sigmóide. As lesões de hiperplasia linfóide podem se estender até o íleo. Outro achado macroscópico que pode aparecer são petéquias e lesões equimóticas.

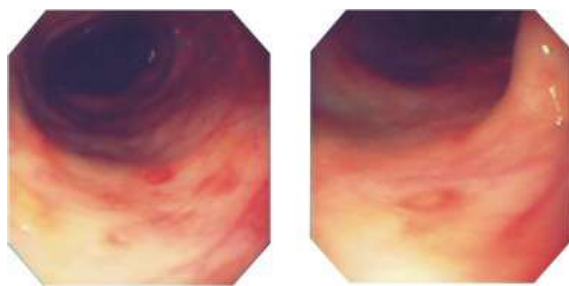


FIGURA 1 – EDEMA DE PAREDE, FRIABILIDADE E ULCERAÇÃO NO SIGMÓIDE.

O exame histopatológico do material de biópsia apresenta discreto infiltrado inflamatório que se estende até a submuco-sa, onde ocorrem infiltrados eosinofílicos com cerca de cinco eosinófilos/campo de grande aumento e hiperemia generalizada. As lesões inflamatórias apareceram juntamente com hiperplasia nodular linfóide.

A ultrassonografia pode revelar indícios de colite e reforçar o diagnóstico de CLM. A importância deste método diagnóstico repousa na não invasividade, podendo ser feito de rotina em todos os casos de suspeita de CLM.

O estudo imunológico do sangue periférico destes pacientes revela tratar-se de uma colite alérgica mediada por Th1 com elevação dos níveis das citocinas IFN-gama e IL-2. As citocinas Th2 (IL-4 e IL-5) estão normais. Estes estudos de alergia não-IgE são sempre de mais difícil execução, mas quando positivos indicam enteropatia a múltiplos alimentos. No diagnóstico clínico diferencial para a CLM, a presença de sangue ou raias de sangue nas fezes do neonato ou do lactente jovem necessita da exclusão da fissura anal, hemorróidas, parasitoses e dermatite perianal e de colite infecciosa.

Um dos critérios de diagnóstico da CLM está baseado no desaparecimento definitivo dos sintomas da colite depois da eliminação do leite de vaca da dieta da mãe.

### TRATAMENTO

Consiste em modificações na dieta materna. A comprovação de que o leite materno pode transferir o leite de vaca e amendoim para os bebês faz

mandatória à exclusão destes dois nutrientes da dieta materna. A experiência mostra que outras proteínas podem também estar envolvidas na CLM, como a soja e o ovo.

Uma história cuidadosa da prática alimentar materna pode identificar a proteína causadora do problema, geralmente aquela de consumo diário e exagerado pela mãe.

Estabelece-se assim uma dieta rigorosa para a mãe com a exclusão da provável proteína alergizante para a criança, sem, entretanto nos descuidarmos da qualidade da alimentação materna, pois uma boa nutrição da mãe resultará em uma melhor qualidade nutricional do leite materno.

Se o quadro clínico não melhora em 72 horas e o sangramento não desaparece em uma semana estas mães devem ser intensamente investigadas para quadros de alergia alimentar. Nesta circunstância, um teste cutâneo na mãe pode identificar a proteína alergizante para ela e para a criança. Em casos extremos a manutenção da amamentação vai depender de uma mãe que se submete a dieta com fórmulas elementares.

Em quaisquer das circunstâncias deve ser enfatizada a necessidade da manutenção do leite materno, pois estas crianças teriam invariavelmente, na falta do leite materno que receber dieta elementar por longo período, o que onera muito o tratamento e poderia ser resolvido com a dieta materna.

Não podemos esquecer que a doença pode ter curso benigno e ter solução espontânea, sem necessidade de modificações na dieta materna.

**LEITURA RECOMENDADA**

Anvenden-Hertzberg L, Finkel Y, Sandstedt B, Karpe B. Proctocolitis in exclusively breast-fed infants. *Eur J Pediatr* 1996; 155(6):464-7.

Laitinen K, Arvola T, Moilanen E, et al. Characterization of breast milk received by infants with gross blood in stools. *Biol Neonate* 2005; 85(1):66-72.

Latham F, Merino F, Lang A, et al. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr* 2003; 143(1):39-47.

Patenaude Y, Bernard C, Schreiber R, Sinsky AB. Cow's-milk-induced allergic colitis in an exclusively breast-fed infant: diagnosed with ultrasound. *Pediatr Radiol* 2000; 30:379-82.

Pumberger W, Pomberger G, Geissler W. Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. *Postgrad Med J* 2001; 77:252-4.

Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, et al. Hemorrhagic colitis in exclusively breast-fed infants. *Arch Pediatr* 2003; 10(9): 772-5.



## DERMATITE HERPETIFORME

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

### INTRODUÇÃO

A dermatite herpetiforme (DH) ou doença de Duhring foi descrita pela primeira vez em 1884 por Louis Duhring como uma erupção na pele caracterizada pela presença de lesões ve-sículo-papulosas agrupadas em um padrão herpetiforme com maior comprometimento de áreas extensoras.

Em 1966 Marck identificou associação da DH com anor-malidades intestinais, sendo, portanto comprovada em 1973, quando Frey demonstrou os benefícios de uma dieta livre de glúten na evolução da doença.

Atualmente são aceitos 3 critérios para o diagnóstico de DH:

- Achados clínicos: os clássicos consistem em uma erupção pruriginosa pápulo-vesiculosa que compromete principalmente superfícies extensoras;
- 2- Achados histológicos: incluem a formação de vesículas na união dermo-epidérmica e um infiltrado neu-trofílico nas papilas dérmicas;
- 3- Achados imunopatológicos: os pacientes que cum-prem os critérios anteriores podem apresentar um dos seguintes padrões imunopatológicos na biópsia da pele peri-lesional;
  - Depósito granular de IgA localizado nas papilas dérmicas abaixo da membrana basal (75 a 80% dos casos).
  - Depósito granular contínuo de IgA na derme superior por debaixo da membrana basal (5 a 10% dos casos).

### EPIDEMIOLOGIA

A dermatite hepeticiforme atinge uma pessoa em cada 100.000. Ela é mais comum em brancos do que em negros e rara na população japonesa, sendo mais freqüente em britânicos e europeus do norte, possivelmente pela origem étnica; os fatores estacionais e de temperatura não estão correlacionados com a atividade da doença. A idade de início da DH vai desde os 10 meses a 90 anos, contudo é rara em crianças, caso ocorra à faixa etária mais sensível está

entre 2 e 7 anos de idade. Po-rém o aparecimento da DH prevalece no fim das 2ª e 4ª déca-das de vida. Diferente da doença celíaca que se inicia na in-fância. A DH acomete mais homens do que mulheres com uma proporção de 1,5: 1, ao contrário da doença celíaca que é pre-dominante nas mulheres.

### ETIOLOGIA

Fatores genéticos: É amplamente aceitado que parte do de-senvolvimento da DH é devido a fatores genéticos. Em 1972, Katz e colaboradores descreveram uma associação imunogéné-tica de DH com HLA. Um simples padrão de herança Mendeli-ana, não é evidente: a DH é familiar, mas é necessária a exposição a algum estímulo para desencadear a doença. A incidência da doença celíaca é alta em pacientes com DH e em familiares de pacientes com ausência da enfermidade na pele.

Fatores ambientais associados a fatores genéticos podem ser necessários para o depósito de IgA em pessoas predispostas a desenvolver DH tendo base uma enteropatia sensível ao glú-ten assintomática. O antígeno de classe I HLA-B8 está presente na maioria dos pacientes com doença, sendo observado também em gran-de parte de pacientes com DH que apresentam depósitos granu-lares de IgA. Portanto, não existem diferenças antigênicas entre a doença celíaca e DH.

O mesmo acontece quando se trata de antígenos de classe II HLA-DR, já que foi observado o HLA-DR3 presente na maioria dos pacientes com doença celíaca e numa percentagem similiar em paciente com DH. Em estudos populacionais ran-domizados têm se visto que o HLA-B8 e o HLA-DR3 se encontram juntos provavelmente por uma forte associação aléli-ca. Observou-se também que o antígeno HLA-DQW2 se en-contra de forma semelhante em pacientes com doença celíaca e DH. Em resumo não se observa uma diferença genética defini-tiva reproduzida em pacientes com DH e doença celíaca.

Com todos estes achados é razão pensar que a sensi-

bilidade ao glúten do intestino delgado é de origem genética e se encontra fortemente relacionado com a DH associado com o locus B8 e principalmente com os loci DR3 e DQW2. Este último alelo tem um papel importante na codificação de produtos de genes responsáveis pela enteropatia. Enquanto a suscetibilidade genética da DH e o depósito granular de IgA independe da enteropatia sensível ao glúten, encontra-se baixa uma forte influência genética, porém é necessário algum estímulo ambiental como um vírus de exposição específica de um antígeno para produzir a DH em pessoas predispostas. Desse modo a lesão pápulo-vesicular associada à doença celíaca e a dermatite herpetiforme é causada por uma resposta imunológica ao glúten.

**Fatores imunológicos:** Estes estão relacionados com a imunidade humoral como a celular. A presença de IgA granular nas papilas dérmicas é o marcador imunológico mais importante para o diagnóstico de DH. Até agora não foi demonstrado nenhum fator circulante de IgA, responsável pelo depósito de IgA no tecido na DH, ainda que a detecção de anticorpos antiendoteliais tipo IgA seja um critério diagnóstico da doença celíaca, com uma alta especificidade na enteropatia sensível ao glúten da enfermidade celíaca e na DH. Têm-se identificado anticorpos tipo IgG e IgA contra reticulina em pacientes com DH; estes se formam no intestino contra proteínas ingeridas que têm reação cruzada com fibras do tecido conjuntivo dérmico. Estes anticorpos não são específicos de DH e são mais comuns na enteropatia sensível ao glúten e na doença de Crohn. Também se têm encontrado anticorpos tipo IgA anti-endotelial e antigliadina. A DH se relaciona ocasionalmente com glomerulonefrites com depósito de IgA nos rins. Estes achados ajudam a hipótese de que complexos imunes circulantes podem depositar-se no tecido de pacientes com DH, mas não evidenciam os depósitos na pele. Os complexos imunológicos circulantes contêm IgA1 e IgA2, porém o depósito cutâneo é somente de IgA1. Por último, têm-se evidenciado a presença de um anticorpo tipo IgA contra o mesotélio do músculo liso dos pacientes. Estes achados são relevantes em pacientes com severa sensibilidade ao glúten e desaparecem da circulação com dieta livre de glúten. Isto parece ser um bom marcador de comprometimento intestinal, mas não evidencia a relação com a patogênese da doença

cutânea; no entanto podem fazer determinações destes títulos como um marcador nas dietas livres de glúten.

Os pacientes com DH e doença celíaca têm uma extensa ativação de células T na lâmina própria do intestino delgado apoiando a hipótese de que a enteropatia é devido a uma anormalidade imunocelular iniciada presumivelmente pelo glúten.

O infiltrado perivascular e dérmico nas lesões características de DH está composto principalmente por linfócitos T CD4+ o que sugere que tenha um papel importante com a produção de citocinas na patogênese da doença.

**Sensibilidade ao glúten:** O glúten é uma proteína encontrada no trigo, centeio e aveia, e tem papel crítico na patogênese da DH. Mais de 85% dos pacientes com DH têm alterações no intestino delgado e aos pacientes assintomáticos, sem aparente patologia gastrointestinal lhes pode induzir lesões intestinais ao introduzir uma dieta com grandes quantidades de glúten. A enteropatia sensível ao glúten está relacionada com o depósito de IgA na pele, porém esta associação não foi ainda demonstrada. Os depósitos de IgA podem representar complexos de imunoglobulinas e antígenos derivados do intestino ou provenientes de uma reação cruzada da IgA contra um antígeno da pele que não foi bem identificado. Existe controvérsia em que a ingestão de glúten em pacientes com DH induza a formação de complexos imunes.

#### **PATOGÊNESE**

Os neutrófilos são as principais células inflamatórias da dermatite herpetiforme e provavelmente são os responsáveis diretos ao dano causado no tecido e conseqüentemente formação de vesículas. A necrose das papilas dérmicas e a formação das vesículas ocorrem subseqüentemente ao infiltrado neutrofílico, as vesículas papilares se fundem e formam vesículas clínicas grandes bolhas. O aspirado do líquido das bolhas mostra que o infiltrado celular se compõe em 95% de neutrófilos e, os quais estão geralmente degranulados. É provável que o conteúdo de neutrófilos seja o responsável pela destruição dos componentes do tecido conjuntivo da membrana basal, o fluido das bolhas mostra altos níveis de elastase e colagenase na dermatite herpetiforme visto que a colagenase, a estromielisina I e o ativador de plas-

minogênio tipo uroquinase (UPA) se expressam nos queratinócitos basais nas lesões de DH e na proximidade dos infiltrados neutrofílicos. A estromielisina I, em particular, pode contribuir à formação das bolhas da DH por destruição dos componentes da membrana basal, e além do mais trabalha em conjunto com o UPA, o qual ativa a colagenase latente. Existe a hipótese de que o infiltrado granular de IgA seja responsável pela quimiotaxia e depósito de neutrófilos no tecido por várias razões: o depósito de IgA se encontra nas papilas dérmicas onde acontece as primeiras lesões histológicas, o depósito de IgA diminui e pode desaparecer quando a remissão induzida pela restrição ao glúten e reaparece quando se reinicia a doença por restituição de uma dieta regular. Doenças como lúpus eritematoso sistêmico bolhoso e dermatoses bolhosas linear de IgA também apresentam bolhas com conteúdo de neutrófilos na membrana basal, indicando que a IgA é a responsável pela acumulação de neutrófilos nestas doenças.

Observou-se que é necessário uma quantidade crítica de IgA para ativar os fatores responsáveis pela inflamação ou que a IgA que ativa as lesões seja qualitativamente diferente, ou está unida a um antígeno específico ou que se necessite de outro imunoreagente (como complemento ou uma citocina) para iniciar a doença clínica.

A IgA e o complemento são importantes no desenvolvimento das lesões, porém existem muitos questionamentos e não se pode concluir que sejam os responsáveis definitivos do influxo de neutrófilos. Todos estes dados sugerem que os agregados de IgA são os responsáveis pela ativação do complemento pela via alternativa e são os melhores candidatos para ser quimioatraentes de neutrófilos. Além do mais, os produtos dos neutrófilos como leucotrienos amplificam a resposta e recrutam mais neutrófilos acelerando o desenvolvimento das bolhas. A IgA têm receptores para a aderência dos neutrófilos e portanto, um papel na localização das desordens inflamatórias. Aceita-se que a união da IgA granular com a derme papilar seja responsável pelo dano do tecido e se têm demonstrado que se une fortemente as microfibrilas da derme papilar as quais são proteínas altamente insolúveis de 10 a 12 nm de diâmetro. A união da IgA com derme papilar seria não antígeno-específica. Esta hipótese envolve a lectina (uma proteína com alta afinidade por resíduos de açúcar) a qual chegaria

da circulação unindo-se a glicoproteínas específicas presentes nas microfibrilas, com a subsequente união da IgA a lectina por mecanismos específicos. Sugere-se que a migração de eosinófilos na pele pode ser mediada por quimioquina induzida por Th2, a eotaxina, a qual atuaria sinergicamente com TNF- $\alpha$  e com IL3, IL4 e IL5 provenientes do infiltrado dérmico de células T nas lesões recentes de DH. Na DH não se conseguiu demonstrar um anticorpo circulante responsável pela união ao tecido, se têm sugerido uma união antigênica específica ou uma união não antigênica feita por outros mecanismos. O mecanismo seria por depósito de anticorpos cruzados de IgA cuja produção inicial deveria ser devido a processos inflamatórios intestinais. Sugerindo os anticorpos circulantes contra reticulina e contra o glúten e haveria pequenas quantidades de anticorpos livres devido à alta avidéz do tecido por anticorpos. Também existe a hipótese da presença de complexos imunes formados no soro. A união destes anticorpos se daria por um mecanismo não específico mediado por lectina, a qual se une a grupos glicosados presentes tanto no tecido com na IgA1. O fator de controle seria a presença da lectina na circulação mais que a presença de uma IgA circulante específica.

Mais de 80% dos pacientes têm algum grau de sensibilização ao glúten que vai desde um infiltrado mononuclear na lâmina própria com atrofia mínima das vilosidades intestinais até um aplanamento da mucosa do intestino delgado. Pela forte associação conclui-se que a ingestão de glúten e a enteropatia sensível ao glúten intervêm na patogênese da DH, mas o papel exato não se está elucidado. Têm-se proposto dois mecanismos possíveis:

- Intestino delgado pode ser o sítio para duas reações específicas ao glúten: uma resposta celular responsável da enteropatia; esta teoria se baseia na grande quantidade de receptores gama-delta unidos a células T na mucosa intestinal; e um anticorpo tipo IgA específico responsável pela união subsequente a pele já seja em forma livre ou formando complexos imunes.
- Poderia existir um defeito intestinal que cria uma passagem de proteínas dietéticas glúten ou não glúten que podem alcançar os linfáticos periintestinais e a circulação geral, induzindo a produção de anticorpos específicos ou introduzindo a IgA unida a proteínas a circulação. Esta teoria explicaria a lenta

resposta da doença da pele a dieta livre de glúten (6 a 12 meses) até que ocorra a cura da mucosa intestinal e feche a passagem.

Resumindo, existe uma multiplicidade de mecanismos na patogênese da DH que incluem: quimiotaxia de neutrófilos, anticorpos reativos contra proteínas cutâneas e regulação genética da resposta imune.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A erupção da DH em geral é simétrica e na maioria dos casos compromete cotovelos e partes extensoras dos braços, seguindo o comprometimento de glúteos e joelhos, parte superior das costas e posterior do pescoço e couro cabeludo. Também afeta frequentemente o rosto e a linha de implantação do cabelo. As lesões orais, palmares e plantares são consideradas lesões raras nesta doença, ainda que alguns autores mencionem lesões orais em mais de 70% dos casos nos pacientes com DH ativa. Os pacientes com DH e doença celíaca apresentam sintomatologia oral mais frequente que os pacientes com DH sem doença celíaca. O comprometimento plantar é menos frequente e observa nas superfícies plantares de dedos e nas zonas de pressão. A formação de bolhas pode estar precedida de uma sensação de queimadura e persistir por 2 ou 3 semanas. As lesões geralmente se formam em um padrão herpetiforme com base eritematosa e podem se observar lesões lineares em áreas de pressão prolongada. Este fenômeno de Köebner poderia explicar o predomínio de lesões nos cotovelos, joelhos e couro cabeludo. O trauma local pode de maneira direta ou indireta estimular o evento quimiotático de forma primária.

A lesão primária da DH é uma pápula eritematosa ou pápulo-vesículas com intenso prurido que leva com frequência à escoriações secundárias e formação de crostas. Devido ao predomínio de escoriações, o diagnóstico deve se fazer tendo em conta a distribuição das lesões mais à presença de pápulo-vesículas. A cicatrização não é característica da DH apesar do processo inflamatório localizado na derme e a presença de bolhas é rara.

Sensibilidade ao glúten: Geralmente diagnostica-se os pacientes com base na má absorção sintomática combinada com um planejamento severo das vilosidades na biópsia de jejuno ou intestino delgado, mas os sintomas de malabsorção se observam em menos de 15% dos pacientes com DH. A grande maioria dos

pacientes com DH não cumpre os critérios clínicos ou histológicos para diagnosticar doença celíaca. Este termo se deve reservar para os pacientes com ou sem doença na pele que apresentam má absorção sintomática e atrofia vilosa, que melhorem com dieta livre de glúten e recorrem com a instauração de glúten na dieta. A biópsia intestinal se recomenda somente caso se encontrem sinais e sintomas de má absorção como peristaltismo, dor abdominal, diarreia e anemia. O grau de atrofia vilosa não se correlaciona com a severidade da doença na pele e não se modifica com o tratamento com dapsona. Têm-se demonstrado que a enteropatia é glúten dependente e melhora com dieta livre de glúten.

Na maioria dos pacientes as lesões na pele melhoram com a dieta livre de glúten, e os requerimentos diários de dapsona são menores em pacientes que seguem uma dieta rigorosa do que os que não. Ainda, o depósito cutâneo de IgA diminui e inclusive desaparece com uma aderência em longo prazo de uma dieta livre de glúten e reaparece se o glúten é reintroduzido na dieta; isto implica ao glúten no depósito de IgA no tecido como foi explicado antes. Não é clara a relação causa/efeito entre a ingestão de glúten e a presença de IgA granular e a inflamação clínica da pele. Além do mais, não se sabe se as alterações intestinais são essenciais para o desenvolvimento da doença na pele ou se a doença na pele e a alteração intestinal simplesmente melhoram com a restrição ao glúten.

### PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Como a DH se associa fortemente ao genótipo HLA-B8/DR3/DQW2 se pode considerar que existem outras doenças associadas a este genótipo que deveriam evoluir de maneira independente ou bem que se apresentam doenças como consequência desta enfermidade, como é caso do linfoma.

Um aumento da incidência de malignidade, em especial linfoma, se há mencionado em DH. Têm-se falado de um risco relativo de 2,38 em particular em pacientes com uma ingestão normal de glúten. Parece que o linfoma representa um efeito adverso ao glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis com anormalidades imunológicas associadas com enteropatia sensível ao glúten pré-dispostos ao desenvolvimento de linfomas.

Uma grande variedade de doenças autoimunes e do

tecido conjuntivo - como doença de Addison, artrite reumatoide, colite ulcerativa, fenômeno de Raynaud, diabetes mellitus, atopia, síndrome de Sjögren, sarcoidose, vitiligo, alopecia areata e dermatomioses - estão associados com DH. Isto se deve provavelmente a coexistência de doenças autoimunes com uma base genética e não parece ter um significado patogênico. As deficiências do fator intrínseco podem levar a deficiência de vitamina B12 e, portanto a anemia perniciosa.

### HISTOPATOLOGIA

A primeira descrição histopatológica foi feita em 1890 por Gilchrist. No período inflamatório inicial se observa acúmulo de neutrófilos nas papilas dérmicas, associado com um infiltrado linfocitário perivascular que contém um número importante de células B, um número relativamente importante de eosinófilos e fibrina. Com o infiltrado progressivo dos neutrófilos nas papilas há formação de microabscessos e fibrina levando à criação de bolas multiloculares. A fusão dos microabscessos pode produzir vesículas extensas que são mais difíceis de diferenciar do pénfigo bolhoso, o qual é o principal diagnóstico diferencial, pois ambos produzem vesículas na união dermoepidérmica. Os neutrófilos são predominantes na DH e os eosinófilos no pénfigo bolhoso; por isto é importante enfatizar claramente os métodos dos imunopatológicos no diagnóstico das doenças bolhosas.

Em ocasiões é difícil e inclusive impossível diferenciar as lesões recentes de DH da doença lineal por IgA, o LES bolhoso, pénfigo bolhoso ou a epidermólise bolhosa adquirida na sua forma neutrofilica. As lesões antigas são difíceis de diferenciar de outras erupções bolhosas subepidérmicas como pénfigo bolhoso, eritema multiforme, erupção bolhosa a drogas e herpes gestacionais.

A escolha do sítio da biópsia é muito importante para obter a maior informação possível. Deve-se tomar de vesículas pequenas e de pele eritematosa, pois o eritema da pele geralmente se associa as microvesículas com infiltrado de neutrófilos na derme papilar.

Imunopatologia. Mas de 85% dos pacientes com DH apresentam na imunofluorescência direta (IFD) um depósito granular de IgA na derme papilar e um pouco mais de 10 % mostra depósitos em localização papilar e não papilar. Pode-se vê diferentes padrões

granulares nas biópsias de um mesmo paciente, porém este padrão nunca vai ter uma disposição homogênea já que pode haver um padrão granular papilar, granular contínuo e fibrilar, com uma forte associação com as microfibrilas de elastina.

Apesar de que o depósito de complemento e outras imunoglobulinas podem ter um papel na patogênese da DH, sua presença na ausência de IgA não faz o diagnóstico de DH. Para o estudo imunopatológico se recomenda fazer a biópsia de pele não lesionada. Além do mais, se têm visto que sítios muito distantes mostram diminuição da quantidade de IgA. Alguns estudos mostram que 3 a 5 mm acerca de uma lesão ativa sempre representam depósitos granulares de IgA.

O depósito granular de IgA na derme papilar é o melhor critério para o diagnóstico de DH o qual não pode se fazer com certeza sem este achado. A causa mais comum de DH com IgA negativa é um diagnóstico errôneo. Têm-se feito esforços para definir a origem da IgA e se têm visto que o infiltrado predominante é do tipo IgA1 a qual é sintetizada por plasmócitos no intestino; no entanto, alguns autores têm mostrado IgA1 dimérica no tecido porém ao aparecer antisoro contra a cadeia J apresenta reação cruzada com a cadeia da IgA. O componente secretor não foi identificado na IgA cutânea o que sugere que imunoglobulina não é de origem intestinal e não se reabsorve por defeito da barreira mucosa.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Quando observa-se as bolhas o diagnóstico diferencial se baseia principalmente com pénfigo, pénfigoide e eritema multiforme. O comprometimento de mucosas se observa frequentemente em pénfigo e a rara cura das erosões em DH, o nível histológico da bolha e os padrões de IFD ajudam a fazer o diagnóstico. Um dos problemas diagnósticos encontra-se com o eritema multiforme (EM). Este último é uma condição episódica de curta duração que raramente ocorre mais de 14 dias. Apesar das duas apresentarem bolhas subepidérmicas, a DH têm um marcado infiltrado celular que não se observa no EM. No EM as bolhas contêm fibrina e a epiderme supradjacente mostra necrose e edema, além de destruição da membrana basal e degeneração da capa basal. Geralmente a morfologia, distribuição e simetria da erupção sugerem o diagnóstico correto com exceção

do LES bolho-so o qual é impossível de diferenciar clínica e histologicamente da DH, pelo qual é indispensável realizar test de IFD, no lupus se observa depósitos de IgG e ocasionalmente de IgM e IgA; além do mais estes pacientes apresentam os critérios da ARA que fazem o diagnóstico da doença de base.

## TRATAMENTO

A dapsona (DDS) é um medicamento de escolha para o tratamento da DH e é a única droga aprovada pela FDA para uso desta enfermidade. O prurido e as lesões em pele melho-ram em 24 a 48 horas após o início do tratamento e voltam no mesmo tempo depois de pará-lo.

Este medicamento não altera o depósito de IgA, os níveis de anticorpos no soro ou a enteropatia sensível ao glúten. Ao aparecer, seu efeito é de prevenção das lesões inflamatórias na pele e é muito conhecido seu efeito benéfico em outras doen-ças dermatoses neutrofílicas. Parte de seu mecanismo de ação está relacionada com o efeito sobre a função dos neutrófilos já que bloqueiam a liberação de potenciais quimioatraentes se-cundários como os leucotrienos, porém também apresentam um efeito importante nas quimiotaxinas. A ingestão de indome-tacina na dermatite herpetiforme também pode está relacionada com um efeito nos neutrófilos estimulando a produção de leu-cotrienos.

Têm-se falado do efeito inibitório da dapsona na atividade enzimática lisossomal dos neutrófilos, inibindo a geração de radicais livres de oxigênio e a liberação da histamina dos mas-tócitos mediada por granulócitos. Ainda, têm um efeito adicio-nal diminuindo o depósito de C3y, portanto, a ativação do complemento, isto ainda sendo discutido.

A dose inicial é de 100 a 150mg/dia até o controle dos sin-tomas, porém alguns pacientes podem requerer até 300 a 400 mg/dia. A terapia de ma-nutenção se têm feito de acordo com a supressão dos sintomas, com doses geralmente de 100 a 200 mg/dia, porém certas ocasiões somente requerem 25 mg/semana. A aparição de lesões ocasionais (2 a 3semanas) não é indicado o aumento das doses.

Devem-se observar os efeitos secundários da dapsona tais como: hemólise (intensa em pacientes com deficiência de gli-cose 6-fosfato-desidrogenase), metahemoglobinemia, hepatite tóxica, icterícia colestática, hipoalbuminemia, neuropatia (tanto

sensitiva como motora), sintomas psiquiátricos (psicose maníaco-depressiva, irritabilidade e insônia). Em raras ocasiões se desenvolve uma síndrome de mononucleoses infecciosa com febre e adenopatias. Também se têm descrito casos de agranu-locitoses e de reações cutâneas idiossincrasias (dermatites ex-foliativa, eritema multiforme, eritema nodoso e urticária). Co-mo a DH afeta mulheres na idade fértil é importante ter em conta a possibilidade teratogênica da dapsona. Os dados exis-tentes não concluintes, porém sugerem que não há perigo du-rante a gravidez; contudo, se recomenda restrita dieta livre de glúten preferencialmente doze meses antes da concepção bus-cando eliminar a necessidade de administrar dapsona durante a gravidez. Se não hou-ver êxito a paciente deve participar na decisão pos-terior em cujo caso se devem estimular dietas sem glúten e administrar a mínima posologia de dapsona para con-trolar os sintomas mais graves. A dapsona pelo leite e produz anemia hemolítica nos lactantes, pelo qual se desaconselha a lactância nas mães que a ingerem.

A melhor forma de tratar os efeitos secundários graves e as complicações do tratamento com dapsona consiste em inter-romper sua administração e optar por um tratamento com sul-fapiridina, dieta sem glúten ou ambas as coisa. A estrita ade-rência a dieta diminui os requerimentos da dapsona na maioria dos pacientes em 60 a 70%, em 2 a 3 semanas.

A sulfapiridina se usa em dose de 1 a 4 g/dia, porém em geral não controla por completo os sintomas e o efeito secun-dário mais importante é a nefrolitíase, em especial caso se as-socia com outra sulfa, o risco se minimiza com adequada in-gesta de líquidos e alcalinização da urina.

Mencionam-se casos isolados de tratamento com colchici-na, colesteramina, piribenzamina, ácido nicotínico, cromolim de sódio em pacientes com in-tolerância a dapsona. Os corticói-des tópicos de alta potência não são recomendados como tra-tamento único, porém são bons coadjuvantes no tratamento com dapsona.

A dieta livre de glúten pode melhorar completamente os sintomas, porém não é curativa. Nas crianças é o tratamento de escolha e se têm visto que em aproxi-madamente 11 meses, elas apresentam remissão completa dos sintomas, diferente nos adultos que se controla em 2 anos. O tratamento melhora as alter-

ações intestinais em 100% dos pacientes e as alterações cutâneas em 82%.

Recomenda-se a instauração progressiva da dieta iniciando pela eliminação regular de todos os produtos de padaria e nas visitas posteriores se eliminam produtos com centeio, arroz, cevada, trigo e aveia. Com este regime a resposta geralmente é excelente; se os pacientes não responderem então se elimina da dieta todos os pequenos ingredientes que contêm estes produtos. Também se têm planejado uma dieta elementar nestes pacientes que contêm aminoácidos livres, polissacarídeos de cadeia curta e pouca quantidade de triglicéridos com melhoria dos sintomas da pele em poucas semanas, porém os pacientes a toleram dificilmente por longos períodos.

Concluindo, considera-se que a forma mais segura e adequada de tratamento é iniciando o controle dos sintomas com dapsona e a introdução gradual de uma dieta livre de glúten a qual deve ser mantida na medida do possível.

#### LEITURA RECOMENDADA

Ana Maria Abrèu-Velez, Takashi Hashimoto, Wendy B. Boliag, Sergio Tobón Arroyave, Clara Eugenia Abrèu-Velez, Martha Luz Londoño, Fernando Montoya, Ernst H. Beutner. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol* October 2003.

Carolina Ciacci, Raimondo Cavallaro, Paola Iovino, Francesco Sabbati-ni, Alessandro Palumbo, Daniela Amoruso, Raffaella Tortora, Gabriele Mazzacca. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Immunol* June 2004.

Hugh A. Sampson, MD. Food allergy: When mucosal immunity goes wrong. *J Allergy Immunol* 2005; 115:139-41

Kelly M. Bickle, Tom R. Roark, Sylvia HSU. Autoimmune Bullous Dermatoses: A Review. *J Am Family Physician*. May 2002.

Remy F.R.Steens, Cassandra G.D.S. Csizmadia, Elvira K.George, Maar-ten K. Ninaber, Remy A Hira Sing and M. Luisa Mearin. A National prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993 –2000: An increasing recognition and a changing clinical picture. April 2005.

Scott H. Sicherer,MD, Suzanne Teuber, MD. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Immunol* November 2004.

Stephanie Cotell, Neha D. Robinson, Lawrence S. Chan. Autoimmune Blistering Skin Diseases. *Am J Emergency Medicine* May 2000

Stephen P. James. Immunologic, gastroenterologic, and hepatobiliary disorders. *J Allergy Immunol* February 2003.

Thomas E. Fleming, Neil J. Korman. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* October 2000.

Y. Isabel Zhu, Matthew J. Stiller. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *J Am Acad Dermatol* September 2001.



## SINDROME DE HEINER

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

### INTRODUÇÃO

A associação entre a presença de anticorpos contra proteínas do leite de vaca (PLV) no plasma de pacientes com Hemo-siderose Pulmonar data de 1962. Nessa data, Heiner reportou pela primeira vez que as crianças nesse estado tiveram uma melhora considerável uma vez que foram submetidas a uma dieta sem leite de vaca.

A Síndrome de Heiner (SH) afeta, geralmente, crianças entre seis meses a dois anos de idade, em igual incidência entre meninos e meninas e não há predileção racial. A frequência exata dessa desordem não é conhecida.

As crianças portadoras da SH, que se apresentam na clínica com quadro clínico clássico, têm na história alimentar, introdução precoce do leite de vaca substituindo o leite materno. As mães reportam que desde cedo o paciente têm dificuldade para ganhar peso e não crescem a contento. Relatam na história patológica pregressa que seu filho teve hemorragia gastrointestinal resultando em anemia. Para o lado dos aparelhos respiratórios e ouvidos é clara a referência de infecções recorrentes dos ouvidos e das vias aéreas superiores. A criança apresenta-se a você com rinite crônica, notada como congestão nasal e tosse crônica não responsiva à terapia inalatória. Em uma anamnese bem feita, com relato de intolerância ao leite de vaca e os dados citados na clínica do paciente, podemos suspeitar de SH. Soma-se a isso, a positividade em um teste cutâneo assim como a presença de elevada concentração de IgG contra proteínas do leite de vaca. No passado os diagnósticos dependiam de biópsia pulmonar. Hoje, durante um episódio agudo, o raio X de campos pleuro pulmonares comumente demonstra infiltração alveolar difusa bilateral, podendo variar de um envolvimento parênquimatoso mínimo até uma opacificação de um ou ambos pulmões. A tomografia identifica opacidades e é usual para a detecção precoce de fibroses pulmonares.

O tratamento consiste em remover leite e laticínios da dieta da criança, associado à medicação imunossupressora. Ocasionalmente usa-se corticóide. Para compensar a anemia crônica é necessário o suplemento de ferro.

O prognóstico é relativamente bom, desde que haja uma rápida remoção do leite de vaca da dieta e a criança tenha uma rápida resolução dos sintomas. O crescimento retorna ao normal em questão de meses.

### FISIOPATOLOGIA

Antes de Heiner associar a SH com a PLV em 1962, outras descrições a respeito de Hemosiderose Pulmonar: Em 1864, Virchow o descreveu como uma "Enduração Pulmonar Mar-rom" Em 1931, Ceelen relatou tais manifestações clínicas em duas crianças, em 1944, Waldenström foi pioneiro ao admiti-la como causa-mortis.

No entanto, se confunde as manifestações clínicas da Hemosiderose Pulmonar Idiopática, com a fisiopatologia da SH. Constam alguns diagnósticos diferenciais e ou contraditórios, dentre eles:

A despeito da apresentação clássica de ingestão de leite de vaca precoce, em um relato de caso, uma menina de um ano e nove meses, amamentada exclusivamente ao seio materno até o quarto mês quando iniciou a fórmula de leite artificial. Nos 10º, 13º, e 21º meses apresentou episódios recorrentes de febre, tosse e respiração ofegante e uma anemia tão exacerbada que necessitou uma transfusão sanguínea. Em um estudo feito em Cleveland, Ohio se associou o quadro a uma toxina produzida pelo *Stachybotrys chartarum*, achado no exame de um lavado broncoalveolar de um paciente, mas ainda é necessário o desenvolvimento de técnicas mais apuradas para se relacionar a ação da toxina com os achados patológicos.

A possibilidade de uma ação tóxica de um Anidrido Plástico foi levantada na Grécia, em um estudo retrospectivo de 30 casos, feito ao longo de 20 anos de

duração. Todavia, um estudo recente, parece finalmente demonstrar a circulação de imunocomplexos, depósito alveolar de imunoglobulina G (IgG), de imunoglobulina A (IgA), C3 do sistema complemento; eosinofilia no sangue periférico, além de hipersensibilidade às proteínas do leite de vaca.

Uma diferenciação se faz necessária, o termo Hemosiderose é comumente usado para o depósito crônico de Fé nos tecidos, independente de seus fatores causais, e se faz diferente do quadro de Hemocromatose: Uma desordem genética com frequência em homocigose de 1:200 e em heterocigose de 1:8. Recentemente o gene da hemocromatose foi identificado no braço curto do cromossomo 6 em uma simples mutação na posição 282 permutando a cisteína com a Tirosina. Uma ressalva importante deve ser feita: Paradoxalmente pacientes que tenham manifestações pulmonares severas podem vir a não

ter anormalidades radiológicas. Essa informação se alia ao fato de que há manifestações clínicas no que diz respeito tanto à SH quanto as demais apresentações de Hemosiderose. Reforçando a recomendação e que se investigue a hipersensibilidade às proteínas do leite de vaca, para que se necessário esse antígeno seja retirado o quanto antes.

### CONCLUSÃO

Em crianças que tenham história de ingestão precoce de leite de vaca; déficit de ganho de peso; anemia por perda de sangue; infecções recorrentes de ouvido; rinite crônica - notada como congestão nasal - tosse crônica não responsiva à terapia inalatória, deve ser levantada a suspeita de SH; sugerem-se como método de investigação, além da anamnese minuciosa, provas imunológicas (RAST) e lavado bronco-alveolar.

**LEITURA RECOMENDADA**

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: Pulmonary Hemosiderosis. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. WB Saunders. p 1456-7.
- Dorr GD, Beverly BD, Terrence MA, Sorenson WG, Eduardo M, Ruth AE: Clinical Profile of 30 Infants With Acute Pulmonary Hemorrhage in Cleveland (2001) 12-2002
- Dorr GD, Iwona Y, Sorenson WG, Martha JM and Ruth AE: Overview of Investigations into Pulmonary Hemorrhage among Infants in Cleveland, Ohio
- Leslie CG, Paul AG: Patterson's Allergic Diseases 6 ed.(2002). 830
- Muhammad MS, Marlyn SW; Eithne FM: Prognosis in Pediatric Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. American College of Chest Physicians (1999);116:721-725.
- Rego SJ, Subba Rao SD, Neela P, Ramesh K: Idiopathic Primary Pulmonary Hemosiderosis. Immunology and Cell Biology (2003) 81, 92
- T-C Yao, I-J Hung, K-S Wong, J-L Huang and C-K Niu: Idiopathic pulmonary haemosiderosis: An Oriental experience. Paediatr. Child Health (2003) 39, 27-30