

# Journal of **FOOD ALLERGY**

Official Journal of the Brazilian Society of Food Allergy

Printed Version ISSN 2238-0752

Journal of Food Allergy - Março 2015 - Volume 4 - Número 1

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

GASTROENTERITE EOSINOFÍLICA

AA COMO CAUSA DE REFLUXO GASTROESOFAGEANO (RGE),  
SÍNDROME DISPÉPTICA (SD), PSEUDO-OBSTRUÇÃO (PO)  
E CONSTIPAÇÃO (C)



**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.....	004
ESOFAGITE EOSINOFÍLICA.....	005
GASTROENTERITE EOSINOFÍLICA.....	011
AA COMO CAUSA DE REFLUXO GASTROESOFAGEANO (RGE), SÍNDROME DISPÉPTICA (SD), PSEUDO-OBSTRUÇÃO (PO) E CONSTIPAÇÃO (C).....	016

## 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 mediação mista, com os temas:

- ESOFAGITE EOSINOFÍLICA;
- GASTROENTERITE EOSINOFÍLICA;
- AA COMO CAUSA DE REFLUXO GASTROESOFAGEANO (RGE), SÍNDROME DISPÉPTICA (SD), PSEUDO-OBSTRUÇÃO (PO) E CONSTIPAÇÃO (C).

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

## ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

### INTRODUÇÃO

A eosinofilia quando encontra no esôfago era habitualmente associada à esofagite de refluxo de origem alérgica. Mais recentemente, estudos sugerem que um número aumentado de eosinófilos isolados no esôfago possa representar um diagnóstico em separado, denominado esofagite eosinofílica.

Esofagite eosinofílica (EE), também chamada de esôfago de pequeno calibre, foi descrita primeiro em associação com gastroenterite eosinofílica, mas é considerada agora como uma entidade distinta. A EE é um distúrbio inflamatório crônico do esôfago, que ocorre em crianças e adultos, caracterizado por um infiltrado de eosinófilos no esôfago. Em condições estritamente histológicas, representa o achado de mais de vinte eosinófilos, por campo de grande aumento, dentro do epitélio escamoso do esôfago ou em tecidos mais profundos. Como em qualquer achado patológico, esta característica histológica deve ser interpretada no contexto de história clínica e de outras provas diagnósticas. Eosinófilos infiltram o esôfago em várias doenças inclusive na DRGE, no refluxo de origem alérgica, na gastroenterite eosinofílica, nas doenças do colágeno, nas doenças vasculares e nas infecções ou infestações parasitárias.

A incidência e prevalência da EE são desconhecidas. Mas nota-se que esta patologia afeta mais homens do que mulheres e mais as crianças do que os adultos. Inclusive, a ocorrência da EE em adultos, só foi reconhecida recentemente.

O número de novos casos de EE parece estar aumentando, porém, vários fatores podem ser responsáveis por esta elevação. Em primeiro lugar a consciência desse problema, aumentou recentemente entre os Gastroenterologistas Pediátricos. Em segundo, muitos patologistas estão especificando o número de eosinófilos nas biópsias de esôfago, em vez de declararem sempre um quadro compatível com esofagite de refluxo. Finalmente, durante os últimos cinco anos, vários estudos estabeleceram regimes de tratamentos específicos para a EE, que va-

riam de corticóides ao estabelecimento de uma dieta a base exclusiva de amino-ácido. A EE foi reconhecida primeiro em crianças, porém vários relatórios prévios mostram que ela também é uma doença de adultos jovens.

A relação entre EE e doenças alérgicas está clara. Pacientes têm frequentemente histórias pessoais e familiares de asma, rinite alérgica, dermatite de contato, alergias a alimentos e a drogas. Patógenos dispersos no ar parecem contribuir para o desenvolvimento de EE. Alguns, mas não todos os pacientes respondem a dietas de eliminação baseadas em identificação de alérgenos da comida.

A disfagia de impacto com alimentos sólidos está bem reconhecida nos estudos de EE. Esta associação é mais frequente do que se imagina e este achado demonstra que a EE é uma causa comum que leva ao impacto esofageano com o alimento sólido.

O esôfago de pequeno calibre é uma causa de disfagia para sólidos em homens jovens. Um diagnóstico de esôfago de pequeno-calibre é fácil quando se reconhece que o paciente com disfagia tem EE. Porém, frequentemente a avaliação inicial não inclui biópsias do esôfago por causa da ausência de anormalidades na mucosa do esôfago visto à endoscopia. EE é uma doença frequente e que precisa ser reconhecida precocemente pelo gastroenterologista. Este reconhecimento só ocorre quando é feita a biópsia do esôfago. Infelizmente a maioria dos esôfagos têm aparência normal e os endoscopistas desavisados não fazem à biópsia. Hoje em dia é inaceitável uma endoscopia de esôfago sem biópsia.

Disfagia para sólidos em pacientes com EE parece ser o resultado de estreitamento longitudinal do lúmen esofagiano que pode envolver quase todo o comprimento do esôfago. Nesta circunstância o diagnóstico do esôfago de pequeno-calibre se impõe. EE deveria ser considerado no diagnóstico diferencial de disfagia repetitiva não explicada para sólidos, especialmente em homens jovens.

A causa da disfagia nestes pacientes é um estreita-

mento uniforme do esôfago, “o denominado esôfago de pequeno ca-libre”. Porém este estreitamento é de difícil demonstração, mas é uma característica constante.

### PATOGÊNESE

Enquanto a etiologia da EE for desconhecida, a eosinofilia esofagiana isolada severa continua sendo um marcador principal para a doença. Presume-se que grânulos eosinofílicos liberam mediadores inflamatórios, como proteínas, leucotrienos e prostaglandinas. Eles também mostram citotoxicidade produzindo oxigênio, radicais livres e peroxidases. Os pacientes com EE têm um aumento significativo de linfócitos.

A mucosa do esôfago está engrossada, com hiperplasia da camada basal e alongamento capilar. A EE foi associada com a dismotilidade esofagiana e as causas das perturbações motoras estão obscuras, mas a ativação de eosinófilos e sua degranulação foi postulado como uma possível causa.

Em muitos casos, a EE acontece como resultado de hipersensibilidade à alimentos. Leite, ovo, trigo, centeio e carne de boi são os alimentos comumente associados.

O esôfago é histologicamente único, quando comparado com outros segmentos gastrintestinais. Ele não tem eosinófilos residentes. Quando aparece um acúmulo de eosinófilos no esôfago é porque algum problema está ocorrendo com o paciente e com seu esôfago: EE, RGE, gastrenterite eosinofílica à infecções parasitárias ou outras afecções. Baseados neste conhecimento, estudando o infiltrado eosinofílico das biópsias e com a clínica, classificamos as esofagites com eosinófilos em:

- Esofagite com mais de 20 eosinófilos por campo de grande aumento:
  - EE
  - GE
- Esofagites com menos de 20 eosinófilos por campo de grande aumento:
  - Síndrome da Hipereosinofilia
  - Esofagite Alérgica
  - Esofagite Eosinofílica Idiopática
  - Refluxo Gastro Esofageano
  - Esofagite Secundária: Iatrogênica, Infeciosa, Esclerodermia, Periarterite Nodosa e Leiomiomatose.

A EE está caracterizada por elevação dos números de eosinófilos no esôfago, eosinofilia difusa, que envolve o esôfago proximal e distal. A maioria dos pacientes com EE primária também têm uma alta taxa de sensibilização a alérgenos aéreos e antígenos alimentares. Também pode aparecer na forma familiar, autossômica dominante.

A inflamação causada por eosinófilos acontece nos pulmões e no esôfago, mas não no estômago e intestino, isto demonstra uma conexão imunológica íntima entre pulmões e esôfago. A sensibilização ocorre pela via aérea, os indivíduos respiram ou ingerem os alérgenos aéreos e estes vão se depositar no trato gastrintestinal superior. Ai eles desenvolvem uma resposta de hipersensibilidade que conduz à infiltração de eosinófilos na mucosa. A eosinofilia no esôfago poderia acontecer também devido à inflamação pulmonar, comunicando e compartilhando linfócitos e eosinófilos nestes tecidos. Desta forma estes estudos sugerem que asma e exposição a estes aeroalérgenos sejam mecanismos que, unidos, levam ao desenvolvimento da EE.

Os aeroalérgenos mais estudados são os pólenes das flores sazonais. Podemos notar um infiltrado inflamatório na mucosa do esôfago durante as estações onde há maior concentração de pólenes pelo ar.

Alguns pacientes podem desenvolver EE primária devido a antígenos alimentares.

Estudos atuais mostraram que o esôfago usa respostas imunológicas semelhantes ao pulmão. Além do acúmulo de eosinófilos no esôfago, há um acúmulo significativo de mastócitos e células T que levam a uma super expressão de IL-5 e também IL4, com estimulação para produção de eosinófilos. Outra molécula encontrada que influencia a fixação dos eosinófilos nos tecidos é a eotaxina que se encontra elevada nestes tecidos. Os linfócitos da linhagem Th2 regulam estas desordens alérgicas induzindo a um aumento dos eosinófilos. Aparece também a expressão de um mediador inflamatório TNF- $\alpha$ , uma citocina que induz a ativação de eosinófilos, e induz expressão de moléculas de adesão para eosinófilos no endotélio vascular. Na realidade a imunopatogênese da asma e da EE primária são muito semelhantes visto que as citocinas e as células envolvidas são as mesmas, inclusive fatores de crescimento o que explicariam a hiperplasia epitelial.

Os eosinófilos têm um papel importante no de-

envolvimento da disfagia. Os eosinófilos respondem a várias químico-cinas bem como respondem a mecanismos de ativação não imunológicos que induzem a sua degranulação, liberando histamina, leucotrienos, fator de ativação plaquetária e outros ativadores da contração da musculatura lisa.

### QUADRO CLÍNICO

Em crianças os sintomas típicos incluem vômitos, regurgitação, dor epigástrica e alimentação deficiente. As crianças jovens podem demonstrar recusa alimentar, enquanto os adolescentes apresentam frequentemente piroze e disfagia. Sintomas comuns incluem parada de crescimento e hematêmese. Estes sintomas gastrintestinais podem ser esporádicos. Sintomas como dor abdominal e piroze ocorrem frequentemente, porém pacientes com vômitos ou disfagia podem apresentar queixas 1 ou 2 vezes no mês.

Aproximadamente 50% das crianças afetadas apresentam outros sinais e sintomas de alergia, tais como, broncoespasmos, rinite alérgica e eczema. E frequentemente apresentam uma forte história familiar para AA ou outros distúrbios alérgicos, fazendo

do diagnóstico de EE uma arte.

Eosinofilia periférica e níveis de IgE aumentados aparecem em 20% a 60% dos casos.

Em adultos o sintoma dominante é disfagia para sólidos, seguido de impactação de comida, piroze, vômitos e desconforto retroesternal. A disfagia, por ingestão de alimento sólido, repetitiva é comum em adultos relativamente jovens e do sexo masculino.

A disfagia pode ser associada a estreitamento do esôfago. A perturbação da motilidade está associada com alterações da morfologia, envolvendo submucosa, mucosa e muscular.

O sintoma mais característico de EE é disfagia, frequentemente acompanhada por impactação de alimento. Disfagia é frequentemente notada por ser refratária e resistente à administração de medicamentos antiácidos. Na maioria dos pacientes, isto representa apenas uma forma de dismotilidade com ausência de estreitamento.

Entretanto um número menor de pacientes têm sintomas obstrutivos relacionados à estenoses.

Outras características clínicas comuns a EE e DRGE incluem uma variedade de sintomas digestivos e respiratórios.

### DIAGNÓSTICO

Atualmente, um diagnóstico definitivo é feito por identificação de uma infiltração de eosinófilos isolados no esôfago em pacientes que têm história de EE, principalmente refluxo e disfagia.

O diagnóstico é confirmado se a densidade de eosinófilos em biópsia for maior que 20 eosinófilos por campo de grande aumento.

Atualmente a biópsia na endoscopia é exigida para identificar eosinófilos no esôfago. Pacientes com EE também podem apresentar achados macroscópicos na endoscopia, tais como granulação sutil, mucosa pálida com perda do padrão vascular normal, sulcos esofágicos lineares (figura 1A), anéis concêntricos ao longo do esôfago e padrão salpicado de placas brancas (figura 1B). Alguns destes achados macroscópicos também têm sido encontrados no RGE, e, desta forma, uma biópsia ainda é o método indicado para o diagnóstico de certeza para EE.

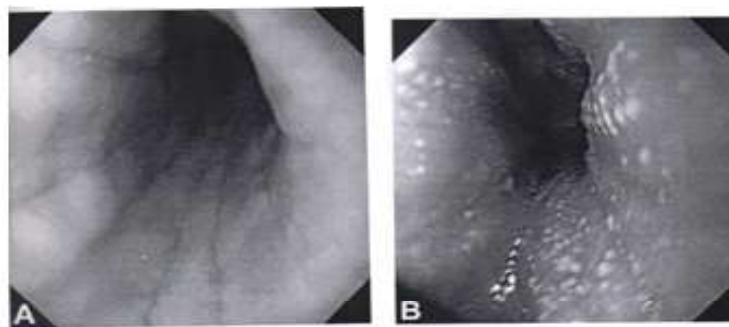


FIGURA 1. ACHADOS ENDOSCÓPICOS EM PACIENTES COM EE. FIG A. SULCOS ESOFÁGICOS LINEARES. FIG B. PADRÃO SALPICADO DE PLACAS BRANCAS.



a) Procedimentos diagnósticos na avaliação de EE

O procedimento diagnóstico de escolha e a endoscopia gastrointestinal alta com biópsias obrigatórias do esôfago independente do grau de alteração inflamatória. Até 30% de adolescentes terão EE com doença inflamatória macroscópica mínima. A maioria dos adolescentes manifestará doença difusa macroscópica ao longo do comprimento do esôfago, em contraste com esofagite distal visto em doença de refluxo ácido-péptico.

As biópsias vão mostrar mais de 20 eosinófilos por campo de grande aumento e fazem o diagnóstico histopatológico de EE.

### TRATAMENTO

Tratamentos efetivos para EE incluem restrição alimentar com dieta elementar associada ao uso de corticóides tópicos e sistêmicos. Montelukaste pode melhorar os sintomas, mas não têm nenhum impacto na eosinofilia epitelial.

Corticóides sistêmicos são usados para exacerbações agudas, por curto espaço de tempo, considerando que são os corticosteróides de uso tópico os que vão promover controle em longo prazo.

O tratamento com corticóides tópicos parece ser benéfico tanto em crianças como em adultos. Após o uso de corticóide há melhora histológica.

Apesar deste sucesso no tratamento, os efeitos colaterais dos corticosteróides sistêmicos levaram a busca de outras alternativas. Uma delas é a administração de corticosteróides sistêmicos e tópicos. A administração de corticosteróides em aerosol tipo fluticasona e beclometasona já foi tentada com algum sucesso. Os pacientes responderam rapidamente, com melhora clínica e da infiltração eosinofílica no esôfago.

Outros efeitos colaterais incluem disfonia, atraso no crescimento e supressão adrenal, porém estes foram considerados um risco pequeno na terapia.

Embora não haja muitas experiências publicadas com outros antiinflamatórios tópicos em EE, há vários estudos sobre a resposta a cromolin oral para a EE e gastroenterite.

Montelukast, um antagonista seletivo de leucotrienos, que é muito utilizado em pacientes com asma, pode oferecer alguma promessa de tratamento das desordens de eosinófilos no tubo gastrointestinal. Isto

porque os leucotrienos recrutam eosinófilos para a mucosa, e a inibição destes parece um objetivo razoável para o tratamento da EE.

A terapia com anti-IL5 está sendo testada atualmente para o tratamento de desordens da EE e os resultados parecem ser satisfatórios.

a) Terapia de eliminação

Uma alternativa no tratamento da EE é a eliminação do estímulo antigênico, resultando na diminuição da inflamação. Em muitos casos é difícil o isolamento destes antígenos alimentares. Frequentemente os pacientes não conseguem correlacionar os sintomas com a ingestão de algum alimento, isto devido, provavelmente, a uma resposta de hipersensibilidade atrasada ou mista. Até mesmo quando um alimento é identificado como agente causador, pode levar dias ou semanas para os sintomas serem solucionados. Na endoscopia observou-se a redução dos eosinófilos na mucosa após dieta de eliminação. Depois os alimentos eram reintroduzidos lentamente, de acordo com um horário, e com isso identificou-se quais os alimentos responsáveis pela doença.

A dieta é bem tolerada, tendo uma resposta clínica rápida. O maior cuidado é com a nutrição. A principal vantagem é que quando bem executada e planejada não têm efeitos colaterais. Os únicos inconvenientes são o preço dos hidrolisados e o sabor dos mesmos.

Na maioria dos pacientes com EE há mais de uma alérgeno alimentar envolvido no processo. Depois de identificados os alimentos responsáveis, o paciente é colocado em dieta restritiva. Se nenhum alimento é identificado como causador, os pacientes são então colocados em terapia dietética com aminoácidos. Endoscopia de controle é feita em 4 semanas. Se nenhum eosinófilo for encontrado então será confirmado a AA como causa da EE. Assim são reintroduzidos os alimentos, lentamente, e a endoscopia é repetida com 4 a 6 semanas, para observar se a mucosa está normal. Naqueles pacientes que tiveram o teste de AA positivo, o alimento específico é removido da dieta e então é repetida a endoscopia em 6 a 8 semanas.

### CONCLUSÃO

A EE requer tratamento prolongado semelhante à asma alérgica. É provável que a EE crônica sem tratamento possa desenvolver deficiência orgânica



do esôfago. Os pacientes portadores, estão com risco aumentado para o desenvolvimento de outras doenças relacionadas ao trato gastrointestinal.

A Esofagite Eosinofílica afeta tanto adultos quanto crianças. A apresentação clínica da doença pode simular outros distúrbios especialmente o refluxo gastroesofágico.

Pacientes com sintomas crônicos de vômitos, regurgitação, epigastralgia, disfagia e outras queixas relacionadas com refluxo gastroesofágico refratário ao tratamento clínico devem ser avaliados quando à presença de EE. A disfagia se sobressai no diagnóstico clínico com o passar dos anos.

A abordagem diagnóstica inclui exame contrastado do trato gastrointestinal superior (pode excluir anormalidades anatômicas) e pHmetria (que revela re-

fluxo e clearance ácido esofágico dentro dos limites da normalidade). O diagnóstico é selado pela endoscopia alta com biópsia demonstrando infiltrados localizados com mais de 20 eosinófilos por campo de grande aumento.

O tratamento da EE pode ser medicamentoso ou não medicamentoso. As drogas mais utilizadas e com maior índice de sucesso são antiinflamatórios hormonais, com psologia tópica ou sistêmica. Os efeitos colaterais da corticoterapia têm levado à busca de alternativas. A dietoterapia, apesar de difícil, parece ser estratégica na EE. Ainda são necessários estudos clínicos mais criteriosos para avaliar acuradamente o papel de cada uma dessas medidas terapêuticas.



**LEITURA RECOMENDADA**

Kirschner BS. Other inflammatory diseases. Walker Smith 2000; 652-654.

Sabra A, Bellanti JA, Malka-Rais J, et al. IgE and non-IgE food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90(suppl 3):71-76.

Seidman EG, Singer S. AA e gastroenteropatia eosinofílica. Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria 2003; 154-160.



## GASTROENTERITE EOSINOFÍLICA

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

### INTRODUÇÃO

A gastroenterite eosinofílica (GE) é uma doença caracterizada pela inflamação da parede de diferentes partes do tubo digestivo, causada pela infiltração de um número excessivo de eosinófilos.

A GE pode acometer qualquer área do trato gastrointestinal, do esôfago ao reto. A causa e o mecanismo de infiltração de eosinófilos não são ainda bem compreendidos. É uma doença relativamente rara. Localiza-se com mais frequência no estômago e intestino delgado, sendo o envolvimento colônico isolado descrito em poucos casos que afeta predominantemente adultos jovens do sexo masculino.

As manifestações gastrointestinais mais comuns da GE são: vômitos (50%), dor abdominal (40%) e comprometimento do crescimento (35-100%). Outros sintomas incluem anorexia, ascite, diarreia, disfagia, úlcera péptica, estenose esofágica, fístulas, melena e obstrução alta.

Classificação baseada na localização do infiltrado eosinofílico na camada da parede do trato gastrointestinal, divide a GE em forma mucosa, forma muscular e forma serosa.

A forma Mucosa foi descrita com envolvimento da mucosa e submucosa, sem acometimento da muscular. É a forma mais frequente e seus sintomas estão relacionados à disfunção da mucosa, como má absorção e enteropatia perdedora de proteínas. Pode ocorrer diarreia, esteatorrêia, perda de peso, hipalbuminemia, edema periférico e sangue oculto nas fezes, entre outros. Essa forma está frequentemente associada com história de alergia ou níveis elevados de IgE.

Na forma Muscular, há o envolvimento da camada muscular, com conseqüente aumento da espessura da parede, resultando em sintomas subocclusivos (dor tipo cólica, náuseas e/ou vômitos).

A forma Serosa é rara e cursa com ascite eosinofílica sendo mais encontrada em mulheres entre 20 e 30 anos.

De acordo com a resposta dietética a GE pode ser

classificada ainda como responsiva ao tratamento dietético ou tipo sensível à proteína ou tipo não responsiva à dieta ou forma idiopática.

Devido à rica diversidade clínica e a pouca precisão diagnóstica, a GE vem sendo bastante estudada.

Trabalhos mais recentes mostram formas clínicas raras, complicações graves ou pouco comuns e novos métodos diagnósticos.

### FISIOPATOLOGIA

O mecanismo molecular subjacente que predispõe a manifestação clínica da GE é desconhecido. Gastrite eosinofílica, enterite eosinofílica e gastroenterites eosinofílicas são doenças caracterizadas pela infiltração seletiva dos eosinófilos no estômago, no intestino ou em ambos.

Pacientes demonstram um aumento total de imunoglobulina E, testes positivos específicos para IgE, como o RAST e teste cutâneo positivo.

Em estudos clínicos já se demonstrou a secreção aumentada no sangue periférico de interleucina 4 (IL-4) e de Interleucina 5 (IL-5). Além disso, as células T da lâmina própria do duodeno de pacientes com GE, proliferam, em resposta às proteínas do leite e secretam a citocina IL-13. Estudos sugerem também a presença de mecanismos não-IgE na mediação imunológica da GE.

### GASTROENTERITE EOSINOFÍLICA NA INFÂNCIA

A forma mais comum é a doença da mucosa, com envolvimento habitual do estômago, principalmente no antro gástrico ou no intestino delgado.

Cerca de um terço dos pacientes pediátricos têm história de doença atópica (urticária, eczema, asma) e AA, com correspondente elevação de anticorpos IgE totais ou específicos para alimentos, ou testes cutâneos positivos. Essa forma ocorre tipicamente em recém-nascidos e em crianças de até aproximadamente 2 anos de idade, e responde bem a uma dieta de eliminação.

Quando o infiltrado de eosinófilos atinge a camada muscular, ocorre um espessamento da parede, que resulta em variáveis graus de obstrução gastrointestinal. Essas obstruções podem mimetizar quadros como estenose hipertrófica de piloro e doença de Crohn.

A forma com acometimento da serosa é rara em crianças, e resulta no aparecimento insidioso de ascite eosinofílica.

### **PATOGENIA**

A patogenia da GE é pouco conhecida, mas há evidência de que as citocinas IL-3, IL-5, a eotaxina, o fator de estimulação de colônia de macrófagos-granulócitos estão envolvidos no recrutamento de eosinófilos para o trato gastrointestinal. Essa resposta imune é geralmente estimulada por antígenos da dieta. Entretanto, a gastroenteropatia eosinofílica foi descrita em resposta a estímulos vários, como as infecções virais, os inibidores de enzima de conversão do angiotensinogênio e as infestações parasitárias. Novas evidências sobre a infiltração eosinofílica na mucosa do trato gastrointestinal sugerem que os eosinófilos participam de um intercâmbio entre o sistema imunológico e a célula efetiva inflamatória. A interleucina (IL)-5 é uma citocina secretada pelos linfócitos que atrai e ativa os eosinófilos.

A eotaxina seria também um importante mediador de indução eosinofílica nos tecidos. Estas duas moléculas seriam as responsáveis diretas pela eosinofilia tissular. Quando ativados, os eosinófilos humanos normais secretam uma variedade de mediadores inflamatórios sob a influência da IL-3 e IL-5.

### **DIAGNÓSTICO**

Para o diagnóstico da GE, um ou mais sintomas gastrointestinais devem estar associados com infiltrado de eosinófilos em alguma porção do trato gastrointestinal. Mesmo sendo comum a associação com eosinofilia periférica, esse dado como critério diagnóstico é discutível. A ausência desse achado sugere possibilidade de infiltração tecidual local ou ainda a possibilidade de degradação dos eosinófilos. Essa teoria justifica os altos níveis tissulares de proteína básica principal dos eosinófilos, de proteína catiônica e da neurotoxina derivada dos eosinófilos, cuja detecção, com o emprego de anticorpos marcados, fornece evidência de eosinofilia prévia. Esses produ-

tos de degradação têm por si só um importante papel na gênese do processo inflamatório, levando a uma permeabilidade anormal da mucosa do intestino. O encontro de infiltrado eosinofílico na mucosa do trato gastrointestinal é um achado relativamente freqüente em biópsias, podendo às vezes, estar associado à presença de *Helicobacter pylori* ou doença de Crohn.

Dessa maneira, passa a ser interpretado como secundário a uma dessas doenças, dificultando seu diagnóstico. Outros exemplos é a colite alérgica, doença caracterizada pela presença de infiltrado de eosinófilos no cólon distal, em lactentes com história de sangramento intestinal ou ainda eosinofilia na mucosa esofágica distal em pacientes com vômitos, onde a DRGE e a esofagite eosinofílica alérgica devem ser consideradas.

Esofagite péptica, causada por refluxo ácido, pode ser na realidade o resultado de GE, com envolvimento esofágico. Essa condição pode ser diferenciada do refluxo ácido por pHmetria esofágica normal, pela densidade elevada de eosinófilos tissulares e pela demonstração de alérgenos alimentares, além da resposta terapêutica com dieta de exclusão. Já foi sugerido que um grupo de pacientes, submetidos à cirurgia para estenose pilórica, pode ter, na realidade, GE, levando à hipertrofia do canal pilórico. Isso poderia corresponder a alguns casos de vômitos persistentes, após a piloromiotomia, que necessita ajustes na dieta.

A EDA pode mostrar ainda mucosa normal ou com padrão de nodularidade variada ou efeito massa. O exame do intestino delgado pode evidenciar alargamento das vilosidades de forma difusa e nodularidade.

O diagnóstico diferencial deve também incluir outras patologias gastrointestinais que cursam com eosinofilia no trato digestivo, como helmintíases, algumas doenças do tecido conectivo como a esclerodermia, doenças malignas e ainda injúria por drogas. Pacientes com GE apresentam uma variedade de problemas na clínica, mas são mais comuns o retardo no crescimento, as dores abdominais, a irritabilidade, a dismotilidade gástrica, os vômitos, a diarreia, a disfagia, a anemia microcítica e a hipoproteïnemia. O diagnóstico determinante de GE deve ser realizado em todos os pacientes com essas queixas, especialmente nos indivíduos com uma

historia forte de doenças alérgicas, eosinofilia periférica, e historia na família de GE.

Dependendo do segmento intestinal envolvido, a frequência dos sintomas mais específicos varia como dor abdominal pontuando na GE e disfagia se destacando na esofagite eosinofílica. Porém não há sintoma patognomônico ou teste ou exame que seja específico no diagnóstico de GE. Devemos realçar que mesmo se o exame de sangue for normal, mas houver suspeita clínica ou de achado de biópsia de GE, teste adicional deve ser considerado para se descartar a possibilidade de ser um processo de uma doença primária, semelhante à hipersensibilidade medicamentosa, doença de colágeno-vascular ou malignidade.

a) **Comprovação de infiltrado eosinofílico**

O diagnóstico de um caso de GE depende de uma avaliação microscópica de uma amostra de biópsia endoscópica, com atenção cuidadosa para a quantidade, posição e características de uma inflamação eosinofílica. Não é incomum uma endoscopia do trato gastrointestinal ser normal, e assim a avaliação microscópica da amostra de biópsia é essencial. A doença além de ter envolvimento patológico necessita de análise de muitas biópsias de cada segmento do intestino. O único consenso atual no diagnóstico de GE repousa no achado, no fragmento de tecido, obtido por biópsia, de 20 ou mais eosinófilos por campo de grande aumento. A região do antro pilórico têm sido como consenso o ponto de referência para a definição deste achado histopatológico.

## TRATAMENTO

Se for possível identificar um alimento alergênico na dieta, sua exclusão deve fazer parte da conduta terapêutica. Entretanto a eliminação dos alimentos implicados no diagnóstico da GE, definidos por testes cutâneos têm efeitos variáveis. Como mecanismos não IgE estão envolvidos na origem do problema, muitos pacientes só melhoram com dietas a base de aminoácidos.

O tratamento de suporte com farmacoterapia glicocorticoesteróide, principalmente orais, está indicada para aqueles casos com sintomas obstrutivos, onde geralmente são eficazes. A dose proposta é a habitual de 1-2 mg/Kg/dia de Prednisona. Estas drogas anti-inflamatórias também beneficiam os pacientes com GE onde a doença ocorre na camada mucosa.

No caso do comprometimento esofágico estão indicados os corticóides inalatórios, como a Fluticasona e a Beclometasona. O mesmo aconteceu com a budesonida oral. Estas experiências necessitam de mais trabalhos para sua comprovação de eficácia. Outras drogas usadas no tratamento da GE são o cromoglicato dissódico utilizado com bons resultados na dose de 50-200mg/Kg/dia e o cetotifeno, um antihistamínico conhecido pela capacidade de estabilização dos mastócitos. A dose recomendada é de 2 - 4 mg por dia durante 4 a 6 meses. Sonolência foi descrita como efeito colateral ao uso prolongado. O Montelukast também foi proposto para o tratamento da GE, baseado na boa resposta dessa medicação, quando utilizada em outras condições de eosinofilia, como na asma. Contudo, estudo duplo-cego, faz-se necessário para assegurar o uso dos inibidores de leucotrienos no tratamento da GE em crianças.

Cuidados cirúrgicos são lembrados para o alívio das obstruções altas, onde a recorrência está descrita. O tratamento deve ser conservador, evitando-se ao máximo o ato cirúrgico, pois a maioria dos pacientes responde às medidas conservadoras e aos glicocorticóides orais.

## COMPLICAÇÕES

A infiltração de eosinófilos e o edema decorrente do processo inflamatório, geralmente causam sintomas obstrutivos. Este diagnóstico deve sempre ser lembrado nas obstruções altas, em crianças alérgicas ao leite de vaca ou soja, com ganho insatisfatório de peso e irritabilidade. Este quadro obstrutivo indica de imediato a endoscopia alta. A dificuldade de progresso do aparelho e o achado de infiltrado eosinofílico e eosinofilia periférica fazem o diagnóstico. Perfuração do intestino delgado foi descrita como outra complicação rara da GE. Essa condição clínica foi descrita associada ao envolvimento transmural da parede do trato gastrointestinal. Outro achado raro é a perfuração antral. Nestes casos a biópsia de antro mostrou infiltrada de eosinófilos na mucosa, submucosa e serosa. Outra complicação é a intussuscepção íleo-ileal. Já foi também descrita a colecistocolangite eosinofílica transmural em um paciente com sintomas dispépticos e colestase responsiva à corticóides. Nestes casos foi demonstrada em biópsias de antro, presença de infiltrado eosinofílico.



A ascite eosinofílica é outra complicação da GE. Nestes casos a eosinofilia foi de 90% no sangue periférico. O líquido ascítico possuía valores normais de DHL, triglicérides e amilase. O tratamento é o mesmo.

### **CONCLUSÃO**

Devido às dificuldades para o seu diagnóstico de certeza e por ser seu tratamento ser demorado, dispendioso e refratário às medidas terapêuticas e dietéticas, a GE segue desafiando os seus estudiosos.

Por outro lado, diante de situações de doenças digestivas que não respondem aos tratamentos convencionais, devemos estar alertas para a possibilidade de estarmos diante de um pa-ciente com GE.



### LEITURA RECOMENDADA

Huang FC, Ko SF, Huang SC, Lee SY. Eosinophilic Gastroenteritis with perforation mimicking intussusception. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(5): 613-615.

James J. Eosinophilic Gastroenteritis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (2, part3): 645-658.

Jimenez-Saenz M, Villar JLR, Torres Y, Carmona I, Salas-Herrero E, Gonzalez J, Herrerias J. Biliary Tract Disease: A rare Manifestation of Eo-sinophilic Gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 2003; 48(3): 624-627.

Kelly KJ. Eosinophilic Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:S28-35.

Kirschner BS. Other inflammatory diseases. *Walker Smith* 2000; 652-654.

Mason T, Andablo A. Eosinophilic Gastroenteritis. *J Gen Inter Med* 2003; 73.

Perc M, Stimac T, Stimac D, Kovac D. Eosinophilic Colitis: A rare entity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(3): 325-326.

Seidman EG, Singer S. AA e gastroenteropatia eosinofílica. *Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria* 2003; 154-160.

Siahnidou T, Mandyla H, Dimitriadis D, Van-Vliet C, Anagnostakis D. Eosinophilic Gastroenteritis complicated with perforation and intussusception in a neonate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(3): 335-337.

Vanderhoof JA, Young RJ, Hanner TL, Kettlehut B. Montelukast: Use in Pediatric Patients with Eosinophilic Gastrointestinal Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36(2): 293-2.



## Artigo de Revisão

AA COMO CAUSA DE REFLUXO GASTROESOFAG-  
EANO (RGE), SÍNDROME DISPÉPTICA (SD), PSEUDO-  
OBSTRUÇÃO (PO) E CONSTIPAÇÃO (C)

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

**INTRODUÇÃO**

A AA pode ser a causa de um distúrbio motor no estômago, retardando consideravelmente seu tempo de esvaziamento gástrico, e assim ser responsável por causar gastroparesia. Dependendo da maturidade da barreira anti-refluxo (BAR) esta gastroparesia poderia levar ao refluxo ou à dispepsia. Enquanto a barreira anti-refluxo não funciona adequadamente a gastroparesia leva ao RGE, prevalecendo esta doença nos primeiros meses de vida das crianças com AA, que têm o estômago como órgão de choque. A partir do momento em que a BAR fica competente e passa a reter dentro do estômago seu conteúdo alimentar, a gastroparesia provoca SD.

Sabemos também que a AA pode provocar retardo do trânsito colônico, originando a colonparesia e provocando desta forma o aparecimento de constipação. Se o órgão alvo é o cólon e a resposta imunológica acontece em sua parede, a inflamação produz uma disfunção de motilidade secundária, resultando em uma colonparesia que produz constipação.

Por outro lado, se o órgão alvo é o intestino delgado, a reação imunológica na parede intestinal induz à inflamação e à disfunção de motilidade secundária, causando enteroparesia – que é responsável por dores abdominais, distensão abdominal e pseudo-obstrução.

A base fisiopatogênica desse processo de retardo de trânsito no trato gastrointestinal superior ou inferior está relacionada a uma disfunção sináptica que induz a alteração motora, gerando gastroparesia, enteroparesia e colonparesia. A AA produz uma resposta inflamatória na parede gastrointestinal, cuja localização depende da área gastroentérica que se comporta como órgão de choque. Após o estabelecimento da resposta inflamatória dentro da parede do trato digestivo aparece a disfunção sináptica e o retardo motor. Tudo isto posterior à resposta imunológica no órgão alvo. Se a AA tem como foco o estômago, gastroparesia é a disfunção de motilidade levando a

um refluxo gastroesofágico em crianças jovens ou a uma síndrome dispéptica em crianças maiores, adolescentes e adultos. Se a AA ocorre no delgado o resultado é a enteroparesia que leva à distensão abdominal e pseudo-obstrução. Se AA ocorre no cólon a disfunção motora leva à constipação.

**AA E RGE**

A associação entre o RGE e a AA, bem como a correlação entre gastroparesia (G) e o RGE, estão bem estabelecidas. AA e RGE são doenças comuns nos primeiros meses de vida. Recentes observações feitas pelo nosso grupo, sugerem que o RGE pode ser posterior à AA e que, nestas circunstâncias, o tratamento do RGE depende da identificação e tratamento da AA.

Um dos efeitos básicos da barreira anti-refluxo (BAR) é manter um tempo normal de esvaziamento gástrico. Conseqüentemente, o retardo no tempo de esvaziamento gástrico leva à interrupção efetiva da barreira anti-refluxo, provocando refluxo. Ao nosso conhecimento, não existem recentes estudos que liguem o retardo no esvaziamento gástrico à AA. O propósito do presente estudo é avaliar o papel da AA nas patologias G e RGE.

A crescente predominância de alergia na população pediátrica e sua manifestação clínica no trato digestivo superior, resultando em pacientes com refluxo, levaram a investigação do tempo de esvaziamento gástrico nesses pacientes alérgicos, como um fator fisiopatológico convergente para a gastroparesia e a doença de refluxo. A predominância da AA varia de 5 a 7% na população geral. A predominância de RGE é menor. Portanto, a alta predominância da associação entre a AA e o RGE na população de lactentes levou à busca de um caminho em comum para ambas. Enquanto a associação entre RGE e G está bem estabelecida, o mesmo não ocorria na relação entre AA e G.

Foi possível estabelecer não somente uma relação direta entre AA e gastroparesia, como também a

associação entre AA e RGE a partir dos estudos de tempo de esvaziamento gástrico em pacientes com AA e RGE. O diagnóstico da AA ou do RGE foi feito através do teste de controle de duplo cego e também com o aparelho de pHmetria contínua de 24 horas. Em todos os pacientes, o tempo médio de esvaziamento (TMEG) gástrico foi avaliado por radionúclido Tecnécio 99 (Tc99). Os resultados documentaram que a AA retardou o tempo de esvaziamento gástrico. Quando os pacientes foram tratados para AA os sintomas de RGE cessaram e o TMEG foi normalizado. Durante o teste com alérgenos, o TMEG tornou a subir.

Essas descobertas apoiam a hipótese de que a AA pode re-tardar o tempo de esvaziamento gástrico, resultando em uma gastroparesia que contribui para o sintoma de refluxo e em um RGE posterior à AA. O tratamento da AA nesta população de pacientes resultou em uma melhora dos sintomas, sem o uso de procinéticos e antiácidos usados no tratamento do RGE.

Essas informações sugerem uma alta predominância do RGE em associação com a AA e sugerem uma avaliação dos pacientes com retardo de esvaziamento gástrico e RGE para AA, especialmente aqueles que não respondem ao tratamento farmacológico tradicional da RGE.

#### **AA E SD**

A AA como ficou demonstrado nos estudos de AA e RGE provoca uma elevação do TMEG, resultando em gastroparesia e esta induz refluxo por conta da incompetência da BAR. Nas crianças maiores a BAR fica competente e a gastroparesia leva à SD. Nesses pacientes a AA é responsável pelo elevado TMEG que, leva à gastroparesia e à SD. Como os estudos do TMEG em pacientes com AA foi possível estabelecer uma relação direta entre a AA e a SD em crianças e adolescentes.

Todos os pacientes com sintomas de dispepsia, devem ser cuidadosamente examinados para se avaliar o papel patogênico da AA e para determinar se a SD é primária ou secundária à AA. O que é de principal interesse nestas considerações, é de que a gastroparesia é posterior à AA, e o fato de que só após o estabelecimento da gastroparesia é que ocorrem as manifestações clínicas de RGE em bebês e lactentes jovens e de SD em crianças e adolescentes, estando

ambas as manifestações clínicas relacionados com a competência ou não da BAR e a idade dos pacientes. É importante a consideração de eventos fisiopatológicos relacionados à idade que fazem a diferença no comportamento dos dois grupos, refletindo a maturação do esfíncter esofágico inferior (EEI) e o aumento do esôfago para dentro da cavidade abdominal. Esta maturação tem um importante papel no desenvolvimento da resposta fisiopatológica no sentido do RGE ou da SD. Dependendo da competência da BAR é que irá ocorrer RGE ou SD. Portanto a gastroparesia provocando RGE ou SD é uma função do tempo. A competência da BAR depende da função plena e estabelecida do EEI e do crescimento do esôfago intra-abdominal. Estes dois eventos fisiológicos irão ditar a resposta clínica nos casos de AA que têm o estômago como órgão de choque. Se a AA ocorrer no estômago como órgão de choque antes da maturação da BAR a AA causa RGE, um pouco mais tarde, o quadro clínico será a SD. Em ambas as situações, o estômago é o órgão de choque para a AA.

Todos os pacientes com sintomas de refluxo ou dispepsia devem ser cuidadosamente examinados para se avaliar o papel patogênico da AA e para se determinar se o RGE ou a SD são primários ou secundários à AA e à G. A elevação do TMEG é o evento patogênico chave, sendo este facilmente medido pelo teste padrão do Tc99. O entendimento destes eventos são importantes na avaliação e tratamento de pacientes com AA, REG e SD, da infância até a idade adulta.

#### **AA E PSEUDO-OBSTRUÇÃO (PO)**

Distensão abdominal severa, dor abdominal e pseudo-obstrução foram observadas em pacientes que tinham AA comprovada pelo estudo duplo-cego. Exames clínicos revelaram abdômen doloroso e borborigmo diminuído. O exame radiológico destes pacientes mostrou profusa distensão gasosa dos intestinos e níveis hidroaéreos típico da pseudo-obstrução. Este quadro clínico de PO foi então tratado como AA, com dieta a base de amino-ácidos, com fórmula elementar, visto que este quadro clínico estava refratário às medicações convencionais inclusive mudanças de dieta. Após 21 dias de dieta rigorosa baseada em aminoácidos, todos os pacientes ficaram clinicamente bem. Depois de três meses nessa dieta de aminoácidos, eles foram confronta-

dos com uma fórmula baseada em leite e voltaram a apresentar os sintomas. Com esta resposta clínica após a reexposição foi confirmado o diagnóstico de AA. Postulou-se que a AA poderia ser responsável, no intestino delgado como órgão de choque, pela desordem da motilidade, produzindo a enteroparesia que levou à distensão abdominal, dor abdominal e pseudo-obstrução.

### AA E CONSTIPAÇÃO

No primeiro estudo vinculando AA e constipação (C), foi possível demonstrar uma estreita relação da AA e C. O alimento ofensor era principalmente o leite de vaca. Mais recentemente, Jácono conduziu um segundo estudo usando um teste duplo cego, comparando os efeitos do leite de vaca em crianças cronicamente constipadas. Neste estudo, as crianças tiveram uma resposta positiva para a fórmula sem leite de vaca. Foi então postulado que a inflamação local era produzida por alergia ao leite de vaca na parede colônica, levando à disfunção de motilidade como a base para o aparecimento da constipação relacionada ao leite de vaca. Pouco depois, os achados de Milla deram importante suporte ao papel da AA, produzindo desordem de motilidade e levando crianças a apresentarem constipação.

#### a) Diagnóstico dos distúrbios motores

O estudo do tempo de esvaziamento gástrico foi feito através da Scintilografia que é o padrão ouro para os estudos de esvaziamento gástrico, usando como rastreador enxofre coloidal e Tc99 em doses de 37 MBq e usando uma fórmula de leite e uma refeição semi-sólida como veículo.

O tempo de leitura da cintilografia era em 1', 15', 30', 45' e a cada 15' sucessivos até que fosse determinado o tempo médio de esvaziamento gástrico (TMEG). O estudo também foi feito 24 horas depois para verificar a aspiração da árvore bronquial

O tempo médio de esvaziamento gástrico (TMEG) esta em valores de no máximo 60 minutos em indivíduos normais. Nos pacientes com AA este TMEG esta muito aumentada. Após o tratamento, o TMEG normalizou, se elevando novamente nos testes com da reexposição aos alérgenos. Este teste faz o diagnóstico de gastroparesia.

Os estudos manométricos estão também indica-

dos no diagnóstico dos distúrbios motores do trato gastrointestinal, sendo particularmente importantes no diagnóstico do RGE. São importantes também na avaliação motora colônica, principalmente nos distúrbios do reto e ânus.

O tempo de trânsito digestivo pode também ser avaliado por métodos mais simples, porém menos precisos, mas de grande utilidade como com o uso do carvão ativado ou pela deglutição de bilhas radio-opacas, que são colhidas após eliminação fecal. Estes métodos permitem uma boa avaliação do tempo boca-ânus.

### DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico clínico se baseia na clínica do RGE, da SD, da PO e da constipação. O tratamento é basicamente dietético com a exclusão dos alimentos alergênicos da dieta. O correto tratamento clínico resolve o quadro clínico de refluxo, de dispepsia, de pseudo-obstrução e de constipação. Como se trata de alergia de mecanismo misto, o tempo de tratamento é longo, podendo um mesmo paciente evoluir do refluxo para a dispepsia. Não raro este mesmo paciente têm queixas de dor abdominal e distensão. Podem também apresentar constipação e diarreia, sendo então rotulados de portadores do cólon irritable. São por estas diversidades clínicas, pacientes de difícil manejo, muito frequentemente rotulados como portadores de distúrbios funcionais.

### CONCLUSÃO

Os resultados destes estudos comprovam que a AA induz à desordem de motilidade do trato gastrointestinal, produzindo no estômago o RGE e G, levando ao RGE em bebês e a SD em crianças e adolescentes. Os AA também diminuem a motilidade no intestino delgado, causando a enteroparesia levando à pseudo-obstrução, e também diminui a motilidade no intestino grosso, causando a constipação. Todos os pacientes com sintomas de refluxo, dispepsia, pseudo-obstrução, e constipação devem ser cuidadosamente examinados para se avaliar o papel patogênico da AA, e para se determinar se RGE, SD, PO e constipação são primários ou secundários à AA em relação à desordem de motilidade induzida.



#### **LEITURA RECOMENDADA**

E. Savilahti AND M. Westerholm-Ormio. Gut Inflammation and Ex-traintestinal Manifestation of Food Allergy Journal of Pediatric Gas-troenterology and Nutrition. 2004 39:S742-S743.

Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. J Allergy Clin Immunol 2003; 112:784-788.

Maleki SJ. Food processing: effects on allergenicity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4:241-5.

Sabra A, Bellanti JA, Malka-Rais J, et al. IgE and non-IgE food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90(suppl 3):71-76.

Sicherer, Scott H. Md, Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood, Pediatrics, 2003; 111; 1609-1616.

