

# EOSINOFILIA EM RECÉM-NASCIDO

## Um Caso de Giardíase e Alergia à Proteína do Leite de Vaca

Ana AGUIAR, Sílvia SARAIVA, Margarida PONTES, Elisabete COELHO

### RESUMO

**Introdução:** As eosinofilias induzidas por helmintos são sobejamente conhecidas. Estudos recentes demonstram que a *Giardia Lamblia* também é capaz de induzir eosinofilia no hospedeiro e sugerem que as crianças com giardíase apresentam um risco superior de alergia alimentar.

**Caso Clínico:** Recém-nascido prétermo do sexo masculino, internado numa Unidade de Neonatologia desde o nascimento, que apresentava eosinofilia persistente, para além de episódios de vômitos e distensão abdominal sempre que ingeria fórmula láctea não hidrolisada.

O estudo etiológico revelou intolerância à proteína do leite de vaca (classe II/III), mas também a presença de *Giardia Lamblia* nas fezes do recém-nascido e da sua mãe. O recém-nascido foi medicado com metronidazol, com boa evolução clínica.

**Conclusões:** Este caso pretende salientar a importância da transmissão interpessoal, no que respeita a infecção por *Giardia*, especialmente em crianças pequenas. De igual forma, pretende-se enfatizar uma possível relação entre alergia alimentar e infecção por *Giardia*, a qual tem sido ocasionalmente descrita em literatura recente.

### SUMMARY

#### EOSINOPHILIA IN A NEWBORN A Case of Giardiasis and Milk Allergy

**Background:** Helminths induced eosinophilia is well known. Recent studies have been demonstrating that *Giardia Lamblia* is also able to cause eosinophilia and suggest that children with giardiasis have a higher risk of food allergy.

**Case Report:** Newborn premature male patient, admitted to neonatology unit since birth, who presented persistent eosinophilia, associated with vomiting and abdominal distention when he ingested a not hydrolyzed milk formula.

The subsequent study revealed milk allergy (grade II/III) but also of *Giardia* on stool. The child was treated with metronidazol with clinical improvement.

**Conclusion:** This case pretends to underline the importance of person-to-person transmission as far as *Giardia* infection is concerned and especially among young children. We also would like to emphasize a possible relation between giardiasis and food allergy, which has occasionally been described in recent literature.

A.A., S.S.: Serviço de Pediatria.  
Hospital Pedro Hispano. Matosinhos

M.P., E.C.: Serviço de Pediatria.  
Centro Hospitalar da Póvoa do Varzim e Vila do Conde. Póvoa do Varzim

© 2011 CELOM

## INTRODUÇÃO

Uma grande variedade de patologias alérgicas, infecciosas, neoplásicas e idiopáticas estão associadas com um número aumentado de eosinófilos no sangue e tecidos<sup>1,2</sup>. Estes distúrbios apresentam uma grande variabilidade em termos de gravidade, desde intercorrências auto-limitadas até situações com risco de vida<sup>1</sup>. Embora seja aceite que o limite superior do normal do número de eosinófilos é variável, um valor acima de 600 eosinófilos/uL é anormal na grande maioria dos casos<sup>1,3</sup>. A eosinofilia periférica pode ser dividida em três categorias: primária, secundária e idiopática. A eosinofilia primária decorre no contexto de distúrbios linfoproliferativos, enquanto que a causa infecciosa mais frequente de uma eosinofilia secundária é a invasão dos tecidos por um parasita<sup>1,2</sup>. As etiologias não infecciosas incluem patologia alérgica, doenças auto-imunes, doenças endócrinas, toxinas e efeito lateral de medicação<sup>1-3</sup>.

Descreve-se um caso clínico em que a investigação de uma eosinofilia severa e persistente num recém-nascido levou a dois diagnósticos distintos cuja relação causal tem sido discutida em literatura recente: infecção por *Giardia Lamblia* e alergia à proteína do leite de vaca.

## CASO CLÍNICO

Recém-nascido prétermo, transferido 19º dia de vida (36 semanas de idade corrigida), de uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais para a Unidade de Cuidados Intermédios Neonatais do nosso hospital para continuação de cuidados. Apresentava na data de transferência os seguintes diagnósticos: prematuridade de 33 semanas e quatro dias; baixo peso ao nascimento (1630 g); icterícia fisiológica neonatal com critérios de fototerapia e sépsis neonatal precoce, tendo completado 10 dias de ampicilina e gentamicina.

A história gestacional revelava uma gestação gemelar, serologias maternas negativas (VIH, hepatite B, citomegalovírus, sífilis) e imunidade materna para toxoplasmose e rubéola. Parto espontâneo às 33 semanas e quatro dias com rotura de membranas cerca de seis horas antes. A mãe realizou uma toma de betametasona cinco horas antes do parto para indução de maturidade pulmonar. O parto decorreu sem complicações, tendo sido admitido na Unidade de Cuidados Intensivos de Neonatologia logo após o nascimento. Foi alimentado com leite materno e suplemento de fórmula láctea semi-elementar desde o segundo dia de vida.

Cinco dias após a admissão no nosso hospital, iniciou vômitos e distensão abdominal ligeira. Desde a admissão,

estava a suplementar o aleitamento materno com uma fórmula láctea para prematuros. Analiticamente apresentava uma leucocitose relativa à custa de uma eosinofilia severa (12810 eosinófilos/uL), sem outras alterações no hemograma ou bioquímica. Os marcadores de infecção e o rastreio séptico foram negativos. A radiografia abdominal evidenciou dilatação de algumas ansas intestinais. Por suspeita de enterocolite necrotizante grau I (NEC I), ficou em pausa alimentar com descompressão gástrica e iniciou ampicilina e gentamicina.

No oitavo dia de internamento na nossa Unidade, três dias depois de ter iniciado antibioterapia, reiniciou alimentação com fórmula láctea para prematuros. Dois dias depois, ao quinto dia de antibioterapia (10º dia de internamento), verificou-se agravamento clínico com o aparecimento de vômitos e distensão abdominal. Os achados analíticos eram semelhantes aos resultados anteriores: leucocitose relativa com eosinofilia grave (28 440 leucócitos/uL, com 12800 eosinófilos/uL), marcadores de infecção negativos (PCR – 0,16 mg/dl) e rastreio séptico negativo (hemocultura para bactérias e fungos e urocultura). Valores normais de hemoglobina, plaquetas, electrólitos, função renal e equilíbrio ácido-base. A radiografia abdominal mostrava novamente algumas ansas intestinais distendidas. Ficou em pausa alimentar e os antibióticos que tinha iniciado foram substituídos por cefotaxima e vancomicina.

No 12º dia de internamento, dois dias após a alteração da antibioterapia, verifica-se uma evolução clínica favorável e diminuição do número de eosinófilos periféricos (5450 eosinófilos/uL). Inicia uma fórmula láctea extensamente hidrolisada. Mantém-se sempre clinicamente bem e ao 20º dia de internamento, após ter completado 10 dias de antibiótico, retoma a fórmula láctea para prematuros. Quatro dias depois regista-se agravamento da eosinofilia (9600 eosinófilos/uL).

A persistência das alterações analíticas associada à constatação de agravamento clínico e analítico com a introdução de fórmulas que não fossem extensamente hidrolisadas justificou um estudo mais alargado (Quadro 1). Dos resultados dos exames realizados destacam-se: as hemoculturas negativas para bactérias e fungos, o esfregaço de sangue periférico que confirmou a existência de eosinofilia com normalidade das outras linhagens celulares; valores séricos normais de cortisol e 17-hidroxiprogesterona; níveis séricos de IgE total aumentados (49,4 U/mL para um normal 0-15 U/mL) com valores normais das outras imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA); RAST positivo para a proteína do leite de vaca (grau II/III) e ainda um teste de antígeno para a giardíase, positivo em 3 amostras. A técnica de *Protein Chain Reaction* (PCR) para

detecção da giardia nas fezes foi também positiva, e após uma técnica de concentração foi possível a visualização dos cistos de *Giardia*. O recém-nascido iniciou tratamento com metronidazol durante sete dias, verificando-se desde então a normalização progressiva do número de eosinófilos séricos. Está ainda com fórmula láctea hidrolisada e mantém-se assintomático.

A investigação dos familiares directos (pais e irmã) permitiu a identificação do parasita na mãe do recém-nascido, que foi medicada com albendazol.

## DISCUSSÃO

Uma eosinofilia persistente reflecte frequentemente uma patologia alérgica, infecciosa neoplásica, pelo que justifica um estudo etiológico cuidado<sup>1,2</sup>. (Quadro 1)

Quadro 1 – Diagnósticos diferenciais considerados

Diagnósticos Diferenciais Considerados
Eosinofilia alérgica
Doença infecciosa
Infeção parasitária
Infeção fúngica
Síndromes hematológicas ou neoplásicas
Insuficiência suprarrenal
Imunodeficiência

Neste caso, as infecções bacterianas e fúngicas foram excluídas pelas hemoculturas negativas, associadas aos marcadores de infecção (PCR) que também eram negativos; o esfregaço de sangue periférico não evidenciou outra alteração para além da eosinofilia, o que tornaria improvável a existência de um distúrbio hematológico ou neoplásico e os valores séricos normais do cortisol and 17-hidroxiprogesterona afastam a hipótese de insuficiência suprarrenal. Um valor sérico elevado de IgE total associado a um RAST positivo para a proteína de leite de vaca, identificou a alergia à proteína do leite de vaca. A positividade do antígeno para a *Giardia* em três amostras de fezes, permitiu o diagnóstico da infecção por este parasita. A PCR para *giardia* nas fezes e a visualização dos cistos, confirmaram os resultados obtidos anteriormente. Constatou-se portanto uma alergia à proteína do leite de vaca (grau II/III) associada a uma infecção por giardia.

A *Giardia lamblia* também conhecida como *Giardia intestinalis*, é um parasita protozoário binucleado do intestino delgado<sup>4,7</sup>. Nos países em desenvolvimento é um dos principais patógenos entéricos a infectar crianças pequenas, com picos de prevalência de 15 a 20% em crianças com idade inferior a 10 anos<sup>8</sup>.

As eosinofílias induzidas por helmintos são sobejamente conhecidas, ao contrário da relação entre protozoários e hospedeiro, que é pouco descrita na literatura científica<sup>9</sup>. Recentemente têm surgido trabalhos que demonstram que a *Giardia* também é capaz de induzir eosinofilia no hospedeiro, e que este achado pode ser encontrado na maioria das crianças parasitadas pela *Giardia Lamblia*<sup>9</sup>. Segundo estes estudos, a *Giardia Lamblia* provoca um processo inflamatório intestinal e induz a formação de imunoglobulinas IgE e IgA, que propiciam a activação dos eosinófilos<sup>9</sup>.

A principal via de transmissão é a via fecal-oral: os cistos podem ser ingeridos através de água ou alimentos contaminados ou adquiridos através de mãos mal lavadas<sup>5,6</sup>.

A *Giardia* é frequentemente transmitida directamente, *pessoa-a-pessoa* particularmente nas crianças pequenas que frequentam berçários, infantários, instituições ou que habitam em regiões com pobres condições sanitárias<sup>8</sup>. Não existe evidência de que o parasita possa ser transmitido via vertical, da mãe para o feto, contudo os lactentes podem adquirir infecção em idades muito jovens, sugerindo que as mães podem infectar os seus filhos precocemente após o parto<sup>8</sup>.

A giardíase é uma doença com um largo espectro de apresentação clínica, desde a infecção assintomática, muitas vezes observada nas crianças, à diarreia prolongada associada a malnutrição e má evolução estatura-ponderal<sup>4,5</sup>. As razões para esta variação individual na resposta à infecção pela parasita permanecem mal compreendidas<sup>4,6</sup>. Rendtorff descreve a importância do tamanho do inóculo infectante, mas é provável que factores relacionados com o hospedeiro sejam determinantes na evolução da doença<sup>4</sup>. Literatura recente tem vindo a demonstrar que anticorpos IgA secretores do leite materno protegem os lactentes portadores do parasita de desenvolverem sintomas, embora, os mesmos anticorpos não os protegem de adquirirem o microorganismo<sup>10-12</sup>.

Neste caso, o recém-nascido mantinha-se assintomático apesar da eosinofilia persistente, até ao desenvolvimento da alergia à proteína do leite de vaca. A sintomatologia estava dependente da sensibilização à proteína do leite de vaca e não da parasitose, uma vez que se registou melhoria clínica com uma fórmula extensamente hidrolisada.

Parece existir uma relação entre infecção por *Giardia Lamblia* e atopia: as crianças infectadas têm níveis de IgE sérica total e IgE sérica específica para antígenos alimentares mais elevados que as crianças não infectadas<sup>8</sup>. As investigações sugerem que a infecção por este microorganismo aumenta a sensibilização aos antígenos alimentares por aumentar a penetração destes antígenos através da mucosa lesada<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

A giardiase é um diagnóstico a considerar na abordagem e avaliação de uma criança com eosinofilia persistente e pode ser um indicativo com valor preditivo da existência de alergia alimentar.

A infecção por *Giardia* é frequentemente assintomática, especialmente entre crianças pequenas. Contudo, a infecção assintomática por este agente pode ser epidemiologicamente significativa, pelo risco inerente das crianças infectadas transmitirem o parasita a outras crianças, cuidadores e membros de família.

Este caso pretende salientar a importância da transmissão interpessoal, no que respeita a infecção por *Giardia*, especialmente em crianças pequenas. De igual forma, pretende-se enfatizar uma possível relação entre alergia alimentar e infecção por *Giardia*, a qual tem sido ocasionalmente descrita em literatura recente.

A associação significativa entre IgA anti-*Giardia* secretora do leite materno e a prevenção do desenvolvimento de sintomas, reforça a importância do aleitamento materno no controlo da morbidade das parasitoses intestinais.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Barbot, Serviço de Hematologia Clínica do Hospital Especializado de Crianças Maria Pia, pelo empenho na investigação e esclarecimento do caso clínico em questão.

## Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

## Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. TEFFERI A: Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:75
2. BRITO-BABAPULLE F: The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2003;121:203
3. LOMBARDI C, PASSALACQUA G: Eosinophilia and diseases: clinical revision of 1862 cases. *Arch Intern Med* 2003;163:1371
4. ADRABBO K, PEURAD: Giardiasis: a review. *Practical Gastroenterol* 2002;15-29
5. FARTHING MJ: Giardiasis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996;25(3):493-515
6. FLANAGAN PA: *Giardia* – diagnosis, clinical course and epidemiology. A review. *Epidemiol Infect* 1992;109(1):1-22
7. GUIMARÃES S, SOGAYAR MI: Detection of anti-*Giardia Lamblia* serum antibody among children of day care centers. *Rev Saúde Pública* 2002;36(1):63-8
8. United States Environmental Protection Agency: *Giardia: Risk for infants and children* 1999
9. MELO-REIS P, DINIZ-FILHO J, DIAS-PENA K et al: Correlação entre eosinofilia e protozoose por *Giardia Lamblia* em crianças. *RBAC* 2007; 39(3):237-9
10. FRASER D, BILENKO N, DECKELBAUM R, DAGAN R, EL-ON J, NAGGAN L: *Giardia Lamblia* carriage in Israeli Bedouin infants: risk factors and consequences. *Clin Infect Dis*. 2000;30:419-424
11. MAHMUD M, CHAPPEL C, HOSSAIN M, HUANG D, DUPOND H: Impact of breast-feeding on *Giardia Lamblia* infections in Bilbeis, Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(3):257-260
12. WALTERSPIEL J, MORROW A, GUERRERO M, PALACIUS G, PICKERING L: Secretory anti-*Giardia Lamblia* antibodies in human milk: protective effect against diarrhea. *Pediatrics* 1994; 93(1):28-31