

Rectocolitis a proteïnes de llet de vaca

M. Lluïsa Masiques¹, Esperanza Castejón², Javier Martín², Marta Gómez², Vicente Varea², Pere Vilar²

¹ Servei de Pediatria. Hospital General de Granollers. Granollers. ² Servei de Gastroenterologia Hepatologia i Nutrició. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat

RESUMEN

Introducció. La proctocolitis és una causa de rectorràgia en lactants inclosa dins les reaccions adverses a proteïnes alimentàries. L'objectiu d'aquest treball és revisar de manera prospectiva l'evolució en un grup de lactants amb aquesta sospita clínica.

Mètode. Estudiar de manera prospectiva un grup de lactants visitats en el nostre centre amb clínica de rectorràgia i sospita de rectocolitis analitzant clínica, analítica i endoscòpia.

Resultats. Vam visitar un total de nou pacients, dos dels quals van ser diagnosticats de colitis infecciosa i colitis ulcerosa, respectivament. La clínica es va manifestar amb rectorràgies acompanyades de bon estat general. La majoria dels restants (5/7) prenién lactància materna en el moment del debut. A tots se'ls va fer un estudi analític bàsic i una cerca de gèrmens en el coprocultiu. No van presentar anèmia (excepte un pacient), ni eosinofília perifèrica, ni hipoalbuminèmia. El diagnòstic es va fer sobre la base d'una bona història clínica i una hipòtesi diagnòstica. També se'ls va fer rectoscòpia amb presa de biòpsies en les quals es mostraven unes lesions característiques en la histologia (>20 eosinòfils per camp), però no patognomòniques.

Conclusions. La rectocolitis a proteïnes de llet de vaca constitueix una entitat clínica pròpia que el pediatre general ha de reconèixer i incloure dins del diagnòstic diferencial dels lactants amb rectorràgia. Té una evolució clínica i una resolució excel·lents, i la rectoscòpia i la presa de biòpsies són necessàries per fer-ne la confirmació.

Paraules clau: Rectocolitis. Rectorràgia. Eosinòfils.

RECTOCOLITIS A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

Introducción. La proctocolitis es una causa de rectorragia en los lactantes, cuya naturaleza se encuentra dentro de las reacciones adversas a proteínas alimentarias. El objetivo del presente trabajo es revisar de forma prospectiva la evolución en un grupo de lactantes con sospecha de esta entidad.

Correspondència:

M. Lluïsa Masiques Mas
Pg. Sant Joan, 29, 2n-1a. 08010 Barcelona
Tels.: 93 247 81 34 - 619 711 774
A/e: 25409mmm@comb.cat

Treball rebut: 22-02-06. Treball acceptat: 25-07-06.

Masiques ML, Castejón E, Martín J, Gómez M, Varea V, Vilar P.
Rectocolitis a proteïnes de llet de vaca.
Pediatr Catalana 2006; 66: 273-278.

Mètode. Estudiar prospectivament a un grup de lactants llegats a nostre servei amb clínica de rectorragia i sospita de rectocolitis analitzant clínica, analítica i endoscòpia.

Resultados. Visitamos a un total de nueve pacientes, dos de los cuales fueron diagnosticados de colitis infecciosa y colitis ulcerosa, respectivamente. La clínica se manifestó con rectorragias y buen estado general. La mayoría de los restantes (5/7) recibían lactancia materna en el momento del debut. En todos se realizó estudio analítico básico y búsqueda de gérmenes en los coprocultivos. No presentaron anemia (excepto un paciente), ni eosinofilia periférica, ni hipoalbuminemia. El diagnóstico se realizó en base a una buena historia clínica y una hipótesis diagnóstica. En todos se realizó rectoscopia con toma de biopsias, mostrando unas lesiones características en la histología (>20 eosinófilos por campo), pero no patognomónicas.

Todos realizaron una dieta de exclusión materna de proteínas vacunas y suplementos con leches especiales (tres con hidrolizado y tres con fórmula elemental). Sólo uno mejoró con dieta de exclusión materna. La reintroducción se realizó sin problemas a partir del año de edad.

Conclusiones. La rectocolitis a proteínas de leche de vaca constituye una entidad clínica propia que el pediatra general debe reconocer e incluir dentro del diagnóstico diferencial de los lactantes con rectorragia. Su evolución clínica y su resolución es excelente, y es conveniente y necesaria la rectoscopia y la toma de biopsias para su confirmación.

Palabras clave: Rectocolitis. Rectorragia. Eosinófilos.

PROCTOCOLITIS SECONDARY TO INTOLERANCE TO COW'S MILK PROTEIN

Background. Proctocolitis is one of the causes of rectal bleeding in infants, and it is probably related to food protein intolerance. We prospectively reviewed the clinical course and outcome of a group of infants with rectal bleeding and suspected cow's milk protein intolerance.

Method. We performed a prospective evaluation of a group of patients with rectal bleeding. We analyzed the clinical presentation, laboratory evaluation, and colonoscopy findings.

Results. The group includes 9 infants; two of them were eventually diagnosed with infectious colitis and ulcerative colitis and were excluded from further analysis. Clinical presentation was characterized by rectal bleeding and a good general condition. Five of the 7 patients were breastfed at the time of presentation. Infectious etiology was excluded in all patients. One patient had mild anemia, and none of the patients presented with eosinophilia or hypoproteinemia. All patients underwent a rectoscopy with biopsy, and pathology showed eosinophilic infiltrates, suggestive of protein intolerance. All patients respon-

ded well to maternal restriction of cow protein and 6 patients also required supplementation with hydrolyzed (3 patients) or elemental (3 patients) formulas. After 12 months, cow's milk reintroduction was performed successfully in all cases.

Conclusions. Food protein intolerance is one of the most common causes of rectal bleeding in infants, and this diagnosis should be included in the differential diagnosis of infants with bloody stools. Colonoscopy and biopsy are necessary for the diagnosis. Clinical course and outcome are excellent after exclusion of the offending protein.

Key words: Proctocolitis. Cow's milk intolerance. Rectal bleeding.

Introducció

L'Acadèmia Europea d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica¹ defineix la hipersensibilitat alimentària com la reacció que causa símptomes clínics que poden reproduir-se després d'administrar un aliment que no causa reacció a dosis ben tolerades en subjectes sans.

Atès que en els lactants les proteïnes de llet de vaca són les primeres proteïnes que s'administren, les reaccions provocades per aquestes proteïnes s'anomenen «reaccions adverses a proteïnes de llet de vaca», i constitueixen una entitat clínica pròpia amb una resposta anòmla als antígens de llet de vaca.

En línies generals es classifiquen de la manera següent:

1. Al·lèrgia a proteïnes de llet de vaca (APLV). Pot ser mitjançada per IgE (la majoria produeixen reaccions de tipus immediat fonamentalment extraintestinals, encara que també es descriuen quadres digestius) o bé **no IgE mitjançades** (la majoria per mecanismes immunològics diferents: en relació amb limfòcits T activats i alteracions en la barrera intestinal; presenten una clínica exclusivament digestiva, que pot manifestar-se de manera aguda, subaguda o crònica).

2. Intolerància a proteïnes de llet de vaca (hipersensibilitat no al·lèrgica). Presenta una patogènia diferent, no relacionada amb mecanismes IgE. Correspon als processos catalogats com d'intolerància amb afectació digestiva i més o menys afectació sobre l'estat nutricional del pacient, que milloren després de la retirada de les proteïnes de llet de vaca i recau quan es torna a reintroduir. La majoria de vegades és un quadre transitori.

Dins d'aquesta classificació, la **proctocolitis/rectocolitis** (també anomenada colitis al·lèrgica o proctocolitis eosinofílica) constitueix una manifestació d'hipersensibilitat a proteïnes de llet de vaca no mitjançada per IgE, que provoca una diarrea mucosanguinolenta o rectorràgia aïllada en el lactant durant els sis primers mesos de vida preferentment.

Aquest quadre s'ha de distingir de l'enterocolitis/enteropatia a proteïnes de llet de vaca, que presenta alteracions en la mucosa del budell prim amb manifestació clínica de vòmits, diarrea i alteracions del creixement. Aquest quadre és agut i en ocasions, greu.

Davant d'aquesta simptomatologia hem de fer el diagnòstic diferencial amb altres patologies causants de rectorràgia, com ara colitis infecciosa, fissures anals o altres malalties sistèmiques.

Durant aquests últims anys hem observat un augment dels quadres compatibles amb rectocolitis, i això ens ha dut a revisar-ne el diagnòstic i la pauta d'actuació.

Material i mètodes

Durant el període 2003-2004 es van avaluar tots els lactants tramesos al nostre Servei amb clínica de rectorràgia i sospita diagnòstica de rectocolitis. Van ser un total de nou pacients.

Factors d'estudi

Es van estudiar els factors següents: edat de presentació (independentment de l'edat en què es va consultar), tipus d'alimentació en el moment del diagnòstic, sexe, antecedents familiars, clínica presentada, exploracions complementàries realitzades, resultats endoscòpics i histològics, i evolució clínica dels pacients.

Quant a l'anàlítica, es va estudiar la presència d'anèmia, leucocitosi i/o eosinofília perifèrica, marcadors inflamatoris i coagulopaties. Els estudis microbiològics van cercar la presència de gèrmens habituals en el coprocultiu i es va descartar la presència de toxina de *Clostridium difficile*.

En tots els casos es va fer un estudi immunoal·lèrgic bàsic (*prick* cutani i/o CAP a proteïnes de llet de vaca i fraccions) i, posteriorment, una rectoscòpia amb presa de mostres per a biòpsia, valorant tant l'aspecte macroscòpic com les alteracions anatomopatològiques.

Amb la sospita diagnòstica (i a l'espera de resultats histològics) es va fer dieta materna amb exclusió de proteïnes de llet de vaca (si estaven amb lactància materna) i administració de fórmula hidrolitzada en els pacients amb lactància artificial, amb una valoració posterior de la resposta clínica.

Resultats

Vam estudiar un total de nou pacients (vuit nens i una nena). L'edat de presentació va ser entre 26 dies i 11 mesos d'edat (edat mitjana d'inici: 2 mesos). En dos dels casos (9-11 mesos) la clínica havia debutat als quatre i als tres mesos, respectivament.

Durant l'estudi, dos dels pacients van ser exclosos del seguiment en ser diagnosticats de colitis infecciosa (*Campylobacter coli*) i colitis ulcerosa, respectivament.

El tipus d'alimentació en el moment del debut era en la majoria (cinc pacients) la lactància materna, i en dos, la lactància mixta.

Quant als antecedents familiars, quatre tenien antecedents familiars d'atòpia poc importants. Cap no presentava dermatitis ni èczemes a la pell.

Pel que fa a la clínica, la forma de presentació va ser comuna a tots els casos: presència de rectorràgia progressiva en més o menys grau, sempre amb bon estat general, sense vòmits ni quadre compatible amb enterocolitis, si bé un dels pacients tenia història de regurgitacions freqüents i quatre havien presentat quadres clínics compatibles amb còlics del lactant.

S'ha d'assenyalar que un dels pacients va presentar una anèmia (Hb 7 gr/l amb sagnat) que va requerir una transfusió de concentrat d'hematies en una ocasió.

Tots els pacients presentaven bon estat nutricional en el moment del diagnòstic i en el seguiment posterior.

TAULA II

Relació i característiques dels pacients

	1	2	3	4	5	6	7
Sexe	M	M	M	M	M	M	M
Edat	1 m	1,5 m	3 m	1,2 m	1 m	2 m	2 m
Estantament ponderal	No	No	No	No	No	No	No
Alimentació	LM	L mixta	LM	LM	L mixta	LM	LM
Còlic	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No
Antecedents al·lèrgics	No	No	No	No	No	No	No
Anèmia	Sí	No	No	No	No	No	No
Hipoalbuminèmia	No	No	No	No	No	No	No
Leucocitosi	No	No	Sí	No	No	Sí	No
Eosinofília	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Biòpsia (nre. eosinòfils)	>20	<20	>20	>100	>20	>20	Hiperplàsia limfoide
Immunologia	Prick +	Neg.	IgE	Neg.	N	IgE	
Fórmula hidrolitzada	Sí	Sí			Sí		
Fórmula elemental			Sí	Sí		Sí	
Temps d'evolució	7 dies		2 dies	2 dies	3 dies	4 dies	

Resultats analítics

Les analítiques no van presentar grans alteracions, excepte en un cas que va necessitar una transfusió de concentrat d'hematies (Hb 7 gr/l; Htc 23%). La fórmula hematològica va mostrar en tres dels

pacients la presència d'eosinofília perifèrica ($> 500 /\text{mm}^3$) i en dos pacients leucocitosi (> 15.000 leucòcits amb desviació a l'esquerra). En tots els pacients l'albumina sèrica va ser normal.

Quant a les exploracions complementàries, es va dur a terme un estudi immunoal·lèrgic bàsic. S'observà la presència d'IgE total alta en dos pacients (valors màxims de 82 UI/l), el CAP a proteïnes de llet de vaca i fraccions es va fer en sis pacients, en dos dels quals va ser debilment positiu (classe II). El prick cutani va ser debilment positiu a lactoalbumina en un pacient, en el qual també ho va ser el CAP.

El coprocultiu i la determinació de toxina de *Clostridium difficile* van ser negatius en tots, excepte en el pacient al qual ens hem referit anteriorment que va presentar un coprocultiu positiu a *Campylobacter coli*, que va requerir un tractament amb eritromicina amb bona evolució.

Troballes endoscòpiques i histològiques

A tots els pacients se'ls va fer una rectoscòpia, amb presa de mostres per a biòpsia.

Pel que fa a les lesions macroscòpiques, es va valorar la presència d'eritema i friabilitat de la mucosa en sis dels pacients; la pèrdua del patró vascular en un pacient; l'aspecte granular de la mucosa en un pacient; erosions i equimosis en dos pacients, i úlceres en dos pacients (un era el pacient que va presentar anèmia important i l'altre el que presentava un curs tòrpida d'un mes d'evolució).

Un dels pacients va presentar un aspecte macroscòpic normal.

En la biòpsia es van trobar les lesions següents:

1. Presència d'eosinòfils (> 20 per camp) en sis pacients.
2. Edema i presència de PMN (Polimorfonuclears) a làmina pròpia en quatre pacients.
3. Presència d'abscessos de cripta en un pacient.



Fig. 1. Imatge endoscòpica d'un pacient on s'observen les lesions característiques.

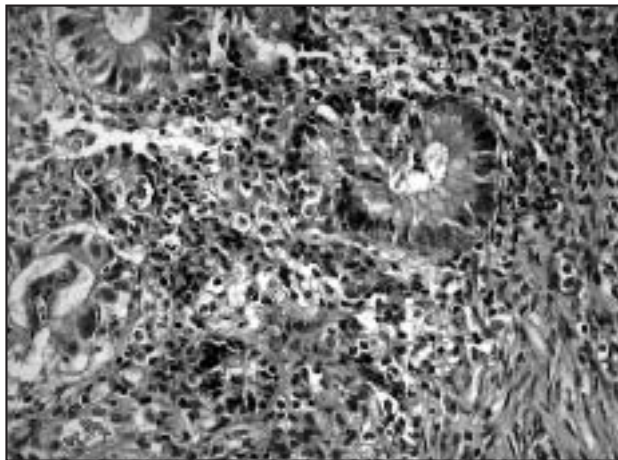


Fig. 2. Lesions histològiques aparegudes en el pacient de la Fig. 1 amb presència d'eosinòfils i abscessos de criptes.

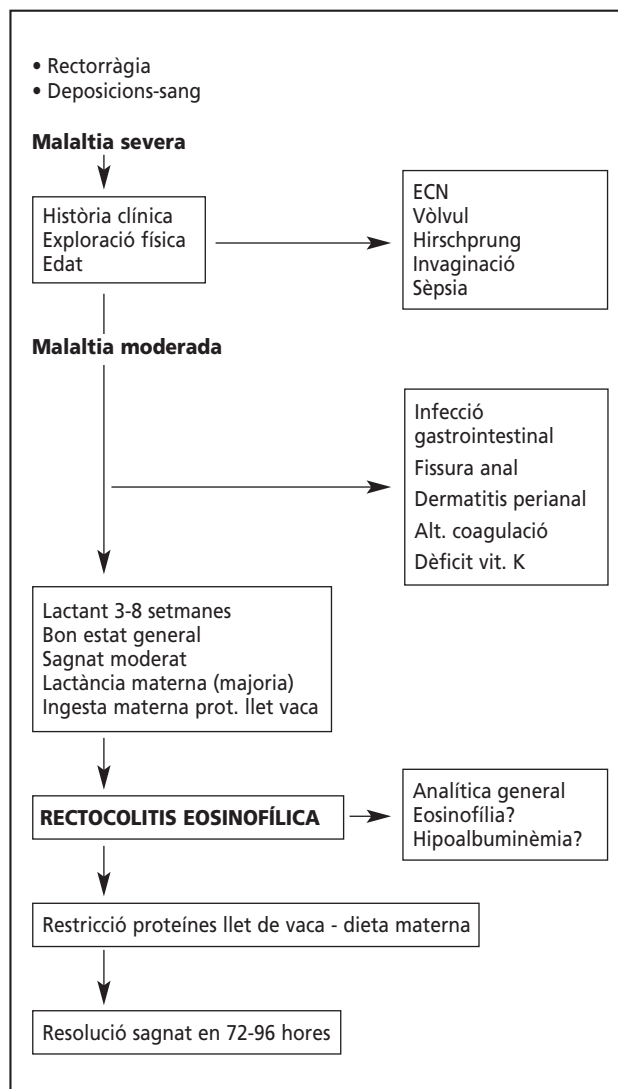


Fig. 3. Algorisme diagnòstic de Pumberger (2001).

Evolució clínica

Es va instaurar una dieta d'exclusió de proteïnes de llet de vaca a la mare i com a suplement tres pacients van rebre hidrolitzat de proteïnes i tres amb fórmula elemental; en no respondre inicialment a l'hidrolitzat de proteïnes, un dels pacients va continuar amb lactància materna. L'evolució clínica de tots va ser excel·lent, i la simptomatologia va desaparèixer entre 2-7 dies (mitjana de 3.5 dies).

En tots els casos es van poder reintroduir les proteïnes de llet de vaca a l'any de vida aproximadament, amb bona tolerància.

Discussió

La rectocolitis-proctocolitis a proteïnes de llet de vaca constitueix una manifestació d'hipersensibilitat a proteïnes de llet de vaca considerada actualment com no IgE mitjançada.

S'estima que l'APLV afecta aproximadament entre el 2% i el 5% de la població infantil. En estudis publicats recentment² s'estima que la incidència de l'APLV en determinades àrees geogràfiques arriba fins a l'1.9% de la població infantil.

Altres estudis publicats parlen d'una freqüència de reaccions adverses alimentàries d'aproximadament 5.4% dels quals el 3.5% correspon a reaccions no mitjançades per IgE.

Hem observat un augment de l'aparició d'aquests processos coincidint amb altres autors. A. Armisen fa una revisió de 20 casos, 15 dels quals corresponen als últims 2 anys de la seva revisió³, que coincideix alhora amb altres revisions de la literatura⁴. L'augment d'aquests quadres considerats «més benignes» coincideix amb la disminució de quadres més greus, com l'enteropatia⁵, i es creu que aquesta situació pot estar relacionada amb l'augment de la lactància materna i de la seva durada, la disminució de processos infecciosos greus que poden secundàriament lesionar la mucosa intestinal i la millora de la composició de les llets adaptades que evidentment són menys antigèniques.

La majoria dels nostres pacients, igual que els descrits per altres autors^{3,5}, reben lactància materna (6/7); en algunes publicacions es parla fins i tot d'un percentatge d'entre el 50-60%. La clínica es manifesta entre els 26 dies i els 11 mesos, amb una mitjana de 2 mesos, dades coincidents amb altres autors^{3,6}, tenint en compte que l'aparició d'aquesta patologia és típica durant el primer semestre de la vida (entre 2-8 setmanes). En la nostra casuística s'ha de tenir en compte que dos dels pacients ja van presentar aquesta clínica entre els tres i els quatre mesos d'edat, però no es va fer el diagnòstic fins als 9 i als 11 mesos, respectivament.

La forma de presentació clínica en els nostres pacients (rectorràgia aïllada), sense altres signes d'affectació, amb bon estat general, bon estat nutricional i l'edat del debut, són dades coincidents en totes les revisions sobre el tema^{3, 5-7}. Per tant, s'estableix que el quadre clínic que descrivim és molt suggestiu de rectocolitis, a diferència dels pacients amb enterocolitis, en els quals el quadre clínic és molt més greu. El debut del sagnat va ser gradual en tots els nostres pacients: poc important a l'inici i augmentant de manera gradual en poc temps. Cap dels pacients no va presentar pèrdua de pes, i l'exploració abdominal va ser sempre normal.

Es van excloure altres causes de sagnat: fissures anals i causes infeccioses (coprocultius a gèrmens enterotòxics i a toxina de *Clostridium difficile* negatius), excepte en un pacient en el qual inicialment es va orientar com a probable rectocolitis, tot i que posteriorment es va demostrar un cultiu positiu a *Campylobacter coli* que es va tractar amb eritromicina amb molt bona evolució.

Els estudis analítics no van demostrar grans anormalitats: en la literatura alguns autors reflecteixen la presència d'eosinofília perifèrica i hipoalbuminèmia com a factors presents en aquests quadres⁸, unes dades que posteriorment no es reflecteixen en altres estudis^{3, 6, 9}. Cal destacar que un dels nostres pacients va presentar una eosinofília perifèrica, acompanyada d'una presència important d'eosinòfils en la biòpsia (>100), però amb estudis immunològics negatius (*prick* i CAP a proteïnes de llet de vaca negatius).

Quant a la patogènia d'aquests processos, de forma clàssica s'ha relacionat amb processos immunològics (augment de la permeabilitat colònica a les proteïnes de llet de vaca, principalment a la β lactoglobulina com a al·lèrgen principal). S'admet una reacció immunològica, encara que sembla que no està relacionada amb mecanismes d'hipersensibilitat tipus I, sinó probablement amb mecanismes tipus IV (hipersensibilitat cel·lular)^{3, 6, 10}, tot i que encara és desconegut el mecanisme d'acció. De moment, el paper que té la presència d'eosinòfils a la biòpsia no està ben definit. Es considera els eosinòfils⁶ com a cèl·lules proinflamatòries que generen nous mediadors. A més, el fet que es localitzin a les proximitats dels agregats limfoides podria suggerir un paper en la resposta de l'antigen o del Ag-Ac que travessa l'epiteli recte-sigma.

Pel que fa a les lesions macroscòpiques de la rectoscòpia, coincidint amb altres autors, es parla de la presència d'uns paràmetres determinats: eritema, mucosa friable en gairebé tots els pacients (6/7; (87%), pèrdua del patró vascular (1/7; 14%), aspecte granular (1/7; 14%), erosions i equimosi (2/7; 28%) i úlceres (2/7; 28%).

Val la pena destacar que només un dels nostres pacients va presentar imatges compatibles amb hiperplàsia nodular limfoide, a diferència d'altres sèries^{6, 10}, i que va coincidir amb el pacient que va autolimitar la rectorràgia amb dieta d'exclusió materna.

Es van prendre diverses mostres de tots els pacients (per la presència probable de lesions "parxejades"), i els resultats pel que fa al comptatge d'eosinòfils fou molt semblant i comparable al publicat en altres sèries, amb un nombre d'eosinòfils a làmina pròpia superior a 20, encara que val la pena destacar la presència d'eosinòfils i microabscessos en el pacient que posteriorment es va diagnosticar de colitis infecciosa.

En algun treball s'ha relacionat la presència de cèl·lules gegants com a signe suggestiu de rectocolitis, cosa que no hem observat en els nostres pacients¹¹.

No existeix cap lesió macroscòpica, ni anatomopatològica característica ni patognomònica d'aquests quadres, de manera que les lesions trobades són suggeridores, però no específiques, i poden aparèixer en altres situacions com a vasculitis o malaltia inflammatòria intestinal.

Pel que fa al tractament, a tots els pacients que rebien lactància materna se'ls va plantejar una dieta d'exclusió, que només va ser efectiva en un, a diferència de la majoria de treballs⁹⁻¹⁰. Tres dels pacients van rebre com a suplement (lactància mixta) un hidrolitzat de proteïnes i tres més van rebre una dieta elemental en no respondre durant 48 hores a la fórmula hidrolitzada.

La clínica es va resoldre en una mitjana de 80 hores, dades corroborades en altres publicacions¹⁰. El pacient que va presentar una anèmia severa que va necessitar una transfusió de concentrat d'hematies va ser el pacient que va trigar més temps a recuperar-se.

En tots els pacients es va fer la reintroducció de proteïnes de llet de vaca a partir de l'any d'edat sense altres incidències.

Conclusió

El diagnòstic de presumptió de rectocolitis pot establir-se sobre la base de dades clínicoanalítiques específiques, encara que no hi ha criteris histopatològics patognomònics. És important que el pediatre general conegui l'existència d'aquesta entitat clínica, ja que li permetrà fer un bon diagnòstic en incloure-la en el diagnòstic diferencial de les rectorràgies en els lactants.

Val la pena destacar l'augment d'incidència d'aquests quadres dins del context de reaccions adverses a proteïnes de llet de vaca, així com el diagnòstic fàcil i la bona resolució.

Bibliografia

- 1** Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen, Dreborg S, Haahtela et al. Position paper. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
- 2** García Ara MC, Boyano MT, Díaz-Pena JM, Martín Muñoz F, Pascual Marcos C, García Sánchez G, Martín Esteban M. Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Esp Pediatr* 2003; 58: 100-105.
- 3** Armisen A, Sancho B, Almaraz E, Prieto G, Polanco I. Colitis inducida por alérgeno alimentario. Presentación de 20 casos. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 21-24.
- 4** Berezin S, Schwartz SM, Glasman M i col·l. Gastrointestinal milk intolerance of infancy. *AJDC* 1989; 143: 361-362.
- 5** Giner P, Lebrero A. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Boletín de información terapéutica* 2002; 26: 141-151.
- 6** Alan M Lake. Food-induced Eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S58-S60.
- 7** Sampson HA, Anderson J. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S87-S94.
- 8** Machida H, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: Clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 22-26.
- 9** Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balançon-Morival MA, Jouan H, Le Gall E. Colite hémorragique chez les nourrissons en allaitement maternel exclusif. *Archives de pédiatrie* 2003; 10: 772-775.
- 10** Pumberger W, Pomberger G, Geisler W. Proctocolitis in breast fed infants: A contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. *Postgraduate medical Journal* 2001; 77: 252-255.
- 11** Raafat F, Castro R, Booth IW. Eosinophilic proctitis with giant cells: a manifestation of cow's milk protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 128-132.
- 12** Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, Milla PJ, Harries JT. Food allergy: the major cause of infantile colitis. *Arch diseases child* 1984; 59: 326-329.
- 13** Wyllie-Hyams. *Gastroenterología pediátrica* (2a ed.). Mc-Graw-Hill; 379-393.
- 14** Sojo A, Vitoria JC. Reacciones adversas a alimentos. Alergia/intolerancia a proteínas de leche de vaca. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición. Ed Ergon 2004; 19-30.
- 15** Harrison CJ, Puntis JW, Durbin GM, Gornall P, Booth IW. Atypical allergic colitis in preterm infants. *Acta paediatrica Scandinavica*; 80: 1.113-1.116.
- 16** Joost F, Swart-Kees U. Rectal bleeding in a preterm infant as a symptom of allergic colitis. *Eur J Pediatric* 2003; 162: 55-56.