

Aspectos clínicos y diagnósticos de la Gastroenteropatía perdedora de proteínas

Dra Lidia Garcete de Agüero (*)

INTRODUCCIÓN

La gastroenteropatía perdedora de proteínas o enteropatía exudativa se caracteriza por una pérdida excesiva de proteínas plasmáticas en la luz del tubo digestivo. Las causas son numerosas y pueden ser categorizadas en función de los mecanismos fisiopatológicos implicados.⁽¹⁾

En algunos casos, la pérdida de proteínas es debida se produce por un aumento de permeabilidad de la mucosa intestinal al plasma o al líquido intersticial debido a:

- **Alteración de la barrera epitelial gastrointestinal** como se observa en afecciones tanto erosivas como no erosivas de la mucosa intestinal.

Otras veces es secundaria a una anomalía del flujo linfático intestinal y mesentérico, perdiéndose además de las proteínas, también lípidos, linfocitos y otros constituyentes de la linfa como en caso de:

- **Obstrucción linfática congénita o primaria**

- **Obstrucción linfática adquirida o secundaria** de tipo funcional o orgánico.

En ciertas situaciones, los dos mecanismos pueden estar en juego, como en la enfermedad de Crohn, la enterocolitis por radiación o el síndrome nefrótico.^(2,3)

CONSECUENCIAS SOBRE EL METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

La albúmina sérica está ampliamente distribuida en el compartimiento intra y extravascular. El espacio intravascular contiene 35% de la masa total y el espacio extravascular 65%. A los 2 días de haber dejado el sistema vascular 80% de la albúmina es retornada al plasma principalmente por el conducto torácico. En respuesta a hemorragias, proteinuria masiva, gastroenteropatía perdedora de proteínas o ayuno prolongado el pool extravascular intercambiable de albúmina puede ser rápidamente movilizado hacia el plasma.⁽⁴⁾

La pérdida de proteínas plasmáticas a través del epitelio intestinal en la luz es un fenómeno fisiológico. La albú-

mina se pierde en la luz atravesando los espacios intercelulares y con la descamación de las células epiteliales de las vellosidades. Se estima que aproximadamente 10% del catabolismo de la albúmina tiene lugar en el intestino, lo que representa una pérdida aproximada de 1 g por día en el adulto.

Sin embargo, esta cantidad de proteínas es digerida por las proteasas pancreáticas siendo los aminoácidos y péptidos resultantes reabsorbidos y reutilizados. Las consecuencias de la pérdida intestinal de proteínas plasmáticas sobre su metabolismo y las técnicas necesarias para ponerla en evidencia son idénticas sea cual sea la causa.⁽²⁾

En el curso de una enteropatía exudativa, todas las proteínas séricas se pierden en la luz intestinal a la misma velocidad, cualquiera sea su peso molecular. La disminución del nivel plasmático sin embargo no es idéntica para las diferentes proteínas. Aquellas con vida media más larga como albúmina e IgG presentan niveles plasmáticos más disminuidos y las de vida media más corta como transferrina, IgM, ceruloplasmina o fibrinógeno tienen niveles normales o casi normales.^(1,2,4)

La síntesis de albúmina es desencadenada por la disminución de la presión oncótica en los espacios intersticiales hepáticos, pero el factor determinante de ésta es el estado nutricional del sujeto y ante todo la disponibilidad en aminoácidos.

Cuando la fuga proteica sobrepasa dos veces la normal, aparece hipoproteinemia porque la síntesis hepática de albúmina sólo puede duplicarse y la de inmunoglobulinas no es estimulada por la disminución de los niveles séricos.

En la gastroenteropatía perdedora de proteínas hay hipoalbuminemia cuando los mecanismos de síntesis hepática no son capaces de compensarla debido a la severidad de la pérdida. La vida media de la albúmina que es de 20 días puede disminuir a 3 días, llegando ciertos pacientes a perder de 10 a más de 50 % de su pool de albúmina plasmática por día. Puede sin embargo haber hipoalbuminemia con un modesto grado de pérdida entérica de proteínas si los mecanismos de síntesis no pueden ser

*) Profesora Asistente de la Cátedra de Pediatría, FCM-UNA. Gastroenteróloga Pediatra. Cátedra y Servicio de Pediatría, FCM-UNA.

incrementados a consecuencia de malnutrición, infecciones crónicas o malabsorción de aminoácidos. En la mayoría de las enfermedades difusas del tracto gastrointestinal asociadas con gastroenteropatía perdedora de proteínas, malabsorción y malnutrición se observa disminución de la capacidad de síntesis compensatoria del hígado. ^(2,4)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de signos y síntomas asociados con gastroenteropatía perdedora de proteínas es muy amplio. La mayoría de los pacientes presentan síntomas gastrointestinales severos, prolongados y persistentes como vómitos, diarrea, dolor o crecimiento abdominal y síndrome de malabsorción. Sin embargo, puede no haber síntomas claros referidos al tracto gastrointestinal sino únicamente signos de afección crónica manifestada por *edema localizado*, asimétrico y no depresible como en la linfangiectasia intestinal o *generalizado* con anasarca y ascitis quilosa en los casos severos con bajos niveles de proteínas circulantes. La ganancia ponderal es habitualmente pobre y la estatura está a menudo retrasada pues el crecimiento se detiene.

En el aspecto laboratorial, a pesar de que existe una pérdida masiva no selectiva de proteínas plasmáticas en el lumen intestinal, la albúmina es usualmente la más deprimida de las proteínas del plasma. Se observa anemia generalmente hipocrómica y a veces megaloblástica. La forma tardía puede estar relacionada con malabsorción de vitamina B12 o de ácido fólico. Son frecuentes los déficits en vitaminas liposolubles. ^(1,4)

GASTROENTEROPATÍA EXUDATIVA SECUNDARIA A PERMEABILIDAD INTESTINAL AUMENTADA

En diversas situaciones como *gastritis hipertrófica*, *gastroenteropatía alérgica* o *poliposis* la enteropatía exudativa domina el cuadro clínico con edemas e hipoproteinemia.

GASTRITIS HIPERTRÓFICA

Es una entidad rara que afecta esencialmente niños de 3 a 10 años. Sus síntomas son inicialmente anorexia, náuseas, vómitos y dolores abdominales agregándose luego edema generalizado. La proteinemia es baja a consecuencia de la pérdida de proteínas a nivel gástrico. EL tránsito baritado y la endoscopia ponen en evidencia pliegues mucosos espesos succulentos en el fondo gástrico. El estudio histológico muestra hiperplasia de glándulas gástricas e infiltrado inflamatorio polimorfo en la lámina propia edematizada. La gastritis hipertrófica del niño cura habitualmente en algunas semanas. Se la ha asociado a infección viral a CMV o a alergia digestiva por los antecedentes familiares de atopia

y eosinofilia sanguínea observados frecuentemente. Perfusiones de albúmina pueden ser necesarias en la fase aguda. ^(2,5)

GASTROENTEROPATIA ALÉRGICA O GASTROENTERITIS A EOSINÓFILOS

Constituye también una entidad rara, reportada como causa de pérdida intestinal de proteínas, que se caracteriza en los casos severos por edema generalizado, retardo de crecimiento, hipoalbuminemia, hipoglobulinemia, hipogammaglobulinemia, anemia y eosinofilia sanguínea, a menudo asociadas a manifestaciones alérgicas. Un número excesivo de eosinófilos en la lámina propia es la única anomalía histológica en el seno de una mucosa por otro lado normal.

La infiltración mucosa por eosinófilos puede también afectar el estómago y en algunos casos producir una obstrucción pilórica. Habiendo la supresión de proteínas de leche de vaca acarreado la regresión de los síntomas, la gastroenteropatía alérgica ha sido considerada una forma de intolerancia a proteínas de leche de vaca. Sin embargo, en ciertos casos en donde regímenes que excluyen todas las proteínas conocidas por su alergenicidad no tienen ningún efecto terapéutico, los corticoides pueden ser de utilidad. ^(2,6)

POLIPOSIS JUVENIL GENERALIZADA O POLIPOSIS COLÓNICA JUVENIL Y POLIPOS ADENOMATOSOS

Son susceptibles de producir una pérdida intestinal acrecentada de proteínas asociada a una expoliación sanguínea crónica siendo responsables en ciertos casos de caquexia y muerte. ^(1,2,4)

En *otras situaciones* en las cuales la enteropatía exudativa es consecuencia de una permeabilidad aumentada de la mucosa intestinal, la pérdida de proteínas puede ser un síntoma menor y transitorio como en el caso de gastroenteritis agudas e infestaciones parasitarias, o al contrario reflejo de crisis severas de afecciones crónicas como enfermedad celiaca, sprue tropical, enteropatías de hipogammaglobulinemias, síndrome de pululación bacteriana o intolerancia a proteínas de leche de vaca entre otras, en el curso de las cuales la mucosa intestinal puede presentar lesiones de atrofia vellositaria severa. ^(7,8,9)

Es también el caso de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn o la enterocolitis ulceronecrosante en las cuales la pérdida de proteínas ligadas a la inflamación es agravada por una descamación celular exagerada. En ellas, la malabsorción y la infección crónica, conducen a una reducción de la disponibilidad en aminoácidos y a una síntesis insuficiente de albúmina que puede entonces no compensar aún una pérdida intestinal modesta, siendo la hipoalbuminemia no sólo reflejo de la enteropatía.

Se han reportado casos asociados a anemia ferropriva

que se resolvieron con la corrección de la anemia con ferrotterapia independientemente de una alimentación con proteínas lacteas o fórmulas de soja. (10)

GASTROENTEROPATÍA EXUDATIVA SECUNDARIA A ANOMALÍAS DEL FLUJO LINFÁTICO

La función del drenaje linfático es mantener el volumen del líquido intersticial dentro de límites normales gracias al drenaje de líquido y la captación de proteínas. Siendo los capilares intestinales fenestrados, la concentración en proteínas de la linfa intestinal es aproximadamente la mitad de la concentración de proteínas en el plasma.

El flujo linfático puede alterarse por anomalías congénitas de las vías linfáticas o por procesos adquiridos inflamatorios o tumorales que los obstruyen produciendo un aumento de la presión venosa. En estos casos, la presión hidrostática termina elevándose en los quilíferos centrales que se dilatan. Si bien en la infancia la linfangiectasia intestinal es en general primitiva, causas secundarias deben ser tenidas en cuenta pues su tratamiento puede mejorar la enteropatía exudativa. (11)

LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMITIVA

Constituye una rara causa de enteropatía exudativa, en general esporádica, aunque se conocen formas familiares. Asociada en algunos casos a otras malformaciones linfáticas que afectan los troncos subdiafragmáticos o los linfáticos de miembros, representa posiblemente sólo un elemento de una malformación linfática congénita generalizada como lo hace pensar el hecho que en ciertas familias las anomalías linfáticas sean diferentes, abarcando el intestino en un niño y un miembro inferior en otro. (12)

Las anomalías difusas o localizadas a un segmento del intestino, con linfáticos dilatados y tortuosos pueden ser visibles en piezas operatorias o de biopsia. La ruptura de los quilíferos centrales y la fuga de linfa hacia la luz intestinal explican la hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia, linfopenia y esteatorrea que existen habitualmente. La ruptura de linfáticos subserosos explican la ascitis quílosa asociada a la enteropatía exudativa.

En algunos casos, la anomalía linfática es más extensa formando parte de anomalías complejas que abarcan los linfáticos de miembros inferiores, gruesos troncos linfáticos como el canal torácico, la cisterna de Pequet o los ganglios periaórticos abdominales, pudiendo existir un linfedema a menudo asimétrico de miembros o del escroto o un quilotórax. (13)

El inicio de síntomas se remonta a la infancia temprana pudiendo retardarse hasta la adolescencia. El edema blanco con Godet +, consecuencia de la hipoalbuminemia, es el síntoma principal, predominando en los miembros inferio-

res, asimétrico en caso de linfedema o bien generalizado comprometiendo genitales externos, dorso de manos y párpados o acompañado de derrame peritoneal o pleural tipo trasudado en un cuadro de anasarca. Evoluciona a menudo por pousées en el curso de los cuales se detectan con un interrogatorio minucioso síntomas digestivos de intensidad moderada como diarrea de escaso volumen, rara vez francamente esteatorreica. Dolores abdominales acompañan las nauseas o vómitos que sobrevienen durante los episodios en más de la mitad de casos. El cuadro puede simular una enfermedad celiaca, pues han sido reportadas retardo de crecimiento y manifestaciones clínicas de hipocalcemia. (6)

Las formas precoces a debut neonatal a veces diagnosticadas in útero, a la ecografía sistemática, son frecuentemente familiares manifestándose desde el nacimiento por edemas, dificultad de crecimiento, aumento abdominal progresivo y ascitis quílosa. (9)

La hipoproteïnemia es el principal signo biológico. La albuminemia puede ser < 15 g/l y el nivel de IgG < 2 g/l. Los niveles plasmáticos de IgA y de IgM son normales o discretamente disminuidos. A pesar de la hipogammaglobulinemia la producción de anticuerpos se conserva normal. Se observa de manera casi constante una linfopenia inferior a 1500 linfocitos /ml que afecta esencialmente los linfocitos T, estando los linfocitos amplificadores OKT4 más disminuidos que los supresores OKT8.

Existe una sensibilidad retardada anormal a los test cutáneos, una proliferación linfoblástica insuficiente en presencia de mitógenos no específicos y una tolerancia anormal a trasplantes cutáneos. Sin embargo, las infecciones no son más frecuentes, salvo durante el primer año de vida. La incidencia de neoplasias se encuentra acrecentada. (1)

La esteatorrea es generalmente moderada, a veces intermitente. En caso de esteatorrea importante se observan hipocolesterolemia y niveles bajos de vitaminas A y E. No existe propiamente una malabsorción intestinal de azote ni azúcares. La hipocalcemia es función de la hipoalbuminemia.

La evolución general de la afección puede ser relativamente benigna, con episodios de diarrea, edema e hipoprotidemia o bien severa, complicada de hipotiroidismo por pérdida intestinal de tiroxina y de un retardo de crecimiento. Es raramente gravísima conduciendo al deceso en un cuadro de diarrea incohercible, caquexia y anasarca. (2)

LINFANGIECTASIA INTESTINAL ADQUIRIDA

La anomalía del flujo linfático es en ciertos casos funcional como consecuencia de una insuficiencia cardíaca derecha o de una pericarditis constrictiva que deben ser investigadas sistemáticamente pues los síntomas clínicos, biológicos e histológicos de linfangiectasias adquiridas son idénticas a las de las linfangiectasias primitivas. La existencia de un gran hígado puede orientar el diagnóstico. El tra-

tamiento de la afección cardíaca lleva a la desaparición de las linfangiectasias y de la enteropatía exudativa con normalización de las funciones inmunitarias.

La anomalía del flujo linfático puede asimismo ser resultado de una **obstrucción orgánica** que complica una *paniculitis mesentérica*, una *pancreatitis*, un *tumor del páncreas*, una *tuberculosis intestinal*, un *linfoma* o una *enfermedad de Hodgkin* entre otras causas. ^(3, 4, 11, 12, 13)

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de gastroenteropatía perdedora de proteínas puede plantearse en aquellos casos de hipoproteïnemia en que la ingesta dietética adecuada y la malnutrición no la justifican o en los cuales se descartaron problemas hepáticos o proteinuria significativa, pues la hipoalbuminemia puede relacionarse a baja producción o catabolismo elevado.

La hipoalbuminemia constituye un índice laboratorial orientador de la gastroenteropatía perdedora de proteínas, pero como ella ocurre en una variedad de circunstancias, su significado clínico sólo puede ser valorado si se considera que su nivel es el resultado de complejos factores que regulan su síntesis, degradación y distribución.

El diagnóstico sin embargo debe ser establecido por la medición directa de la pérdida entérica de proteínas y no puede ser realizado sobre la base de los niveles séricos de albúmina, teniendo en cuenta que los niveles de síntesis pueden en algunos casos compensar las pérdidas. ^(4, 14)

A pesar de que la estimación del nitrógeno fecal puede ser de utilidad en ciertas circunstancias, en la mayoría de los casos los niveles no están elevados, pues al ser las proteínas exudadas en la luz intestinal digeridas y luego reabsorbidas, la medición de la pérdida proteica dosando el azote en las heces puede no poner en evidencia la enteropatía a menos que se trate de una fuga extremadamente importante. En general, una gastroenteropatía perdedora de proteínas de sectores distales del tracto gastrointestinal se asocia más con hipoalbuminemia que aquellas de sectores proximales.

Como los niveles de albúmina pueden ser normales aún cuando las pérdidas gastrointestinales sean considerables, es el advenimiento de técnicas que utilizan moléculas marcadas con isótopos radiactivos que ha permitido demostrar el origen intestinal de la hipoproteïnemia. Por su estabilidad, la albúmina marcada con Iodo 131 ha sido utilizada para medir el pool total de albúmina y al equilibrio su velocidad de degradación y de síntesis. El I131 libre es fácilmente absorbido y excretado en el intestino, contrariamente al Cromo51 que no es ni absorbido ni excretado por el tracto gastrointestinal intacto, por lo cual a pesar de una vida media de 3 días, se mostró adaptada para la medición precisa de la pérdida intestinal de proteínas.

De hecho, fue la albúmina marcada con C51 la que ha sido utilizada tradicionalmente para cuantificar la pérdida entérica de proteínas y sigue siendo la técnica de referencia habitual. Sin embargo el carácter radiactivo de esas sustancias impone serias limitaciones a su utilización rutinaria en pediatría. ^(1, 2, 4)

La medición del clearance de alfa 1 antitripsina, un inhibidor de proteinasas, propuesta recientemente, es particularmente adaptada para ser realizada en niños. La alfa 1 antitripsina es una glicoproteína de peso molecular similar a la de la albúmina. Ella no está presente en la dieta, resiste la proteólisis intraluminal y al contrario de otras proteínas plasmáticas no es digerida ni reabsorbida en el intestino. Su nivel plasmático varía poco de un día a otro y su aclaramiento está estrechamente correlacionado a la de la albúmina marcada con C51 variando poco de un niño a otro.

Con la demostración de la correlación lineal entre el clearance de la C51 albúmina y la alfa 1 antitripsina, el material radioactivo dejó de ser ampliamente utilizado. Una gran ventaja para los pacientes pediátricos es que es estable en las heces y la contaminación urinaria no invalida el resultado. La desventaja es que el jugo gástrico la destruye, por lo cual no puede ser utilizada para detectar gastroenteropatía perdedora de proteínas originada en el esófago o estómago. Un aumento en la excreción fecal de alfa 1 antitripsina es sugestiva de trastornos que involucran el intestino delgado o el grueso. ⁽¹⁵⁾

A pesar de que el test más confiable es el clearance de 3 días, en el cual el valor no debe ser superior a 13 ml/d, la simple medición de la concentración de alfa 1 antitripsina en una muestra de heces recogidas al azar y cuyo valor normal es < 3,4 mg/g de heces desecadas constituye un buen test de screening. ⁽¹⁶⁾

La scintigrafía con Seroalbúmina humana marcada con tecnecio 99 constituye un método útil para determinar el sitio de la pérdida proteica. Este método de imágenes es confiable, sencillo de realizar y proporciona los resultados dentro de las 24 hs. ⁽¹⁷⁾

Una vez diagnosticada la gastroenteropatía perdedora de proteínas, debe ser investigado el trastorno responsable. Debe realizarse una exploración del sistema cardiovascular y del tracto gastrointestinal para descartar una causa tratable. Es importante evidenciar las anomalías linfáticas asociadas a linfangiectasias intestinales pero ello no siempre resulta fácil. Debido al carácter localizado o profundo de las lesiones, la biopsia intestinal es a menudo normal por lo que puede ser útil practicarlas bajo control endoscópico luego de un régimen rico en grasas. El tránsito baritado del delgado raramente muestra imágenes evocadoras. Si existen signos clínicos de obstrucción o displasia linfática como linfedema o efusiones pleurales, se recomienda una exploración del drenaje linfático con linfangiografía seguida de tomografía computada. ^(3, 11)

ORIENTACION TERAPEUTICA

Cuando sea posible el tratamiento deberá ser específico para cada entidad y dirigido a corregir la enfermedad subyacente. La supresión de proteínas de leche de vaca produce la regresión de los síntomas en la gastroenteropatía alérgica a proteínas de leche de vaca, sin embargo, en ciertos casos en donde regímenes excluyendo todas las proteínas conocidas por su alergenicidad no tienen ningún efecto terapéutico, los corticoides pueden ser de utilidad.^(2, 8, 11)

En algunas patologías se han reportado resultados exitosos con un análogo semisintético de la somatostatina, el octreotide asociado a prednisolona. Un tratamiento antitrombótico crónico con heparina de alto peso molecular es el tratamiento de elección en las formas asociadas con trombosis venosas.⁽¹³⁾

En las displasias linfáticas especialmente, el abordaje terapéutico es esencialmente médico y frecuentemente reducido a un régimen dietario limitado en triglicéridos de cadenas largas. Los triglicéridos de cadena media con < 12 carbonos que entran en la circulación general directamente por vía portal y no participan a la formación de quilomicrones pueden reemplazar a los de cadenas largas que se deben limitar a menos de 10 g/día. Una suplementación en vitaminas liposolubles es necesaria. La ración proteica puede ser aumentada a 4g/d sobre todo en el niño pequeño.

En los días o semanas que siguen al régimen pobre en grasas, la diarrea se detiene, los niveles plasmáticos de albúmina vuelven a valores vecinos a los normales y los edemas desaparecen. Es entonces que pueden desenmascarse los edemas ligados directamente a una anomalía linfática o linfedema. El crecimiento si estaba retrasado reanuda. Los

niveles plasmáticos de gammaglobulinas y de linfocitos se estabilizan habitualmente por debajo de niveles normales. Inyecciones de gammaglobulina pueden ser indicadas si los niveles son extremadamente bajos. Los antibióticos son utilizados en caso de infecciones específicas. Si bien la tolerancia a las grasas puede mejorar, un régimen limitado será necesario de por vida en numerosos casos. Remisiones espontáneas prolongadas han sido reportadas. Sin embargo la supervisión clínica y biológica se impone, habiéndose descrito linfosarcomas a largo plazo.^(2, 4)

Como una severa hipoalbuminemia acompaña frecuentemente las formas severas de diarrea, las infusiones de albúmina y los diuréticos pueden aportar beneficios temporarios cuando existe severa contracción del plasma y anasarca. Se debe recordar que con la administración de albúmina la síntesis hepática será inhibida y la albúmina infundida será rápidamente degradada. Sin embargo, las soluciones de albúmina tienen propiedades expansoras de volumen y puede ser de ayuda la infusión endovenosa a razón de 1g/kg seguido por furosemida IV 2mg/kg para el mantenimiento de la presión oncótica en situaciones agudas o en enfermedades crónicas cuando la hipoproteïnemia resulte amenazante como en la enfermedad crónica hepática con un tercer espacio que no se moviliza con terapia diurética agresiva.^(1, 18)

En las formas severas, el fracaso del tratamiento dietético puede llevar a plantear una intervención quirúrgica de indicación restringida por sus resultados en general decepcionantes. Es con el objeto de intentar estabilizar al enfermo que un gesto paliativo de anastomosis linfovenosa o derivación peritoneo venosa es realizado. Excepcionalmente un gesto curativo es posible cuando las lesiones son localizadas o predominan en un sector.^(2, 4)

BIBLIOGRAFIA

1. Gleason WA. Protein-losing enteropathy. In Wyllie R, Hyams JS, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*. 5ª ed. Philadelphia: WB. Saunders Co; 1993. p362-387
2. Schmitz J. Enteropathies exsudatives. In Navarro J, Schmitz J, editors. *Gastroenterologie Pédiatrique*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1986. p311-317
3. Younes BS, Ament ME, Mc Diarmid SV et al. The involvement of the gastrointestinal tract in posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(4):375-6
4. Seidman Ernest. Protein-losing enteropathy. In Roy C, Silverman A, Alagille D., editors. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. 4ª ed. St. Louis: Mosby; 1995. p362-387
5. Hizawa K, Kawasaki M, Yao T et al. Endoscopic ultrasound features of protein-losing gastrophyty with hypertrophic gastric folds. *Endoscopy* 2000;32(5):394-7
6. Lyngkaran N, Yadav M, Boey CG et als: Severity and extend of small bowel mucosal damage in cow's milk protein-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:667-674.
7. Dubey R, Bavdekar SB, Muranjan M et al. Intestinal giardiasis: an unusual cause for hypoproteinemia. *Indian J Gastroenterol* 2000;19(1):38-9
8. Stephen TC, Bendom RW. One-month-old infant with multiple ulcers of stomach, small bowel, large bowel, and protein-losing enteropathy: a case report. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4(1):100-3
9. Salvia G, Cascioli CF, Ciccimarra F et al. A case of protein-losing enteropathy caused by intestinal lymphangiectasie in a preterm infant. *Pediatrics* 2001;107(2):416-7
10. Nickerson HJ, Silberman T, Park RW et al. Treatment of iron deficiency anemia and associated protein-losing enteropathy in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(1):50-54

11. Guariso G, Cerruti A, Moreolo GS et al. Protein-losing enteropathy after fontan operation: treatment with elementary diet in one case. *Pediatr Cardiol* 2000;21(3):292
12. Koch A, Hofbeck M, Feistelth et al. Circumscribed intestinal protein loss with deficiency in CD4+ lymphocytes after the Fontan procedure. *Eur J Pediatr* 1999;158(10):847-50
13. Bendayan I, Casaldaliga J, Castell F et al. Heparin therapy and reversal of protein-losing enteropathy in a case with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2000;21(3):267-8
14. Oren A, Houwen RH. Phosphomannoseisomerase deficiency as the cause of protein losing enteropathy and congenital liver fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(2):231-232
15. Hill RE, Hercz A, Corey ML et al. Fecal clearance of alfa 1 anti-trypsin: a reliable measure of enteric protein loss in children. *J Pediatr* 1981;99:416-418.
16. Thomas DW, Sinatra FR, Merritt RJ. Random fecal alfa 1-anti-trypsin concentration in children with gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1981;80:776-782.
17. Halaby H, Bakheet SM, Shabib S et al. 99 Tc-human serum albumin scans in children with protein-losing enteropathy. *J Nucl Med* 2000;41(2):215-19
18. Erstad BL, Gales BJ, Rappaport WD: The use of albumin in clinical practice. *Arch Intern Med* 1991;151:901-911.

