

Наблюдение тафтинг-энтеропатии: течение, сложности морфологической диагностики

Т.А. Гаркуша^{1,2}, С.В. Гаппоев^{1,2}, В.А. Хоржевский^{1,2}, Л.Г. Левкович²

¹ КГБУЗ Красноярское краевое патологоанатомическое бюро, Красноярск, Россия

² ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Тафтинг-энтеропатия (ТЭ) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, в клинике проявляющееся диареей, начинающейся в неонатальном периоде. Впервые болезнь описана в 1994 году Р.М. Райфеном с соавторами. Этиологией данного заболевания являются мутации в гене молекулы клеточной адгезии ЕpСAM. Морфологически при ТЭ выявляют изменения эпителия кишечника, где в первую очередь поражаются поверхностные энтероциты, формирующие «пучки». На ультраструктурном уровне тафтинг-энтеропатия характеризуется увеличением длины и числа десмосом. В работе приведено наблюдение ТЭ у ребенка 3 месяцев, диагностированной на основании клинико-морфологических сопоставлений с применением электронной микроскопии. Диарейный синдром развился у пациента со вторых суток жизни и сохранялся независимо от энтерального питания с нарастанием эксикоза.

Ключевые слова: тафтинг-энтеропатия, диарея, десмосома, энтероцит, микроворсинки

Для корреспонденции: Татьяна Андреевна Гаркуша. E-mail: sapfiradricula@yandex.ru

Для цитирования: Гаркуша Т.А., Гаппоев С.В., Хоржевский В.А., Левкович Л.Г. Наблюдение тафтинг-энтеропатии: течение, сложности морфологической диагностики. Клини. эксп. морфология. 2020;9(4):65–70. DOI:10.31088/CEM2020.9.4.65-70.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 30.06.2020. **Получена после рецензирования** 31.08.2020. **Принята в печать** 26.10.2020.

Case report of tufting-enteropathy: course of the disease, complexity of morphological diagnosis

T.A. Garkusha^{1,2}, S.V. Gappoev^{1,2}, V.A. Khorzhevskii^{1,2}, L.G. Levkovich²

¹ Krasnoyarsk regional pathoanatomical bureau, Krasnoyarsk, Russia

² V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Tufting enteropathy (TE) is a rare autosomal recessive disease characterized by diarrhea starting in the neonatal period. This disease was first described in 1994 by Reifen R.M. et al. The disease is caused by mutations in the cell adhesion molecule EpcAM. TE is characterized by alterations in the intestinal epithelium: surface enterocytes are primarily affected, and they form tufts. At the ultrastructural level, this disease is characterized by an increase in the length and number of desmosomes.

This paper presents a clinical case of TE in a 3-month-old boy who was diagnosed based on clinical and morphological, electron microscopy findings. Diarrheal syndrome developed in the patient from the second day of life and persisted regardless of enteral nutrition and led to severe exsiccosis.

Keywords: tufting enteropathy, diarrhea, desmosome, enterocyte, microvilli

Corresponding author: Tatyana A. Garkusha. E-mail: sapfiradricula@yandex.ru

For citation: Garkusha T.A., Gappoev S.V., Khorzhevskii V.A., Levkovich L.G. Case report of tufting-enteropathy: course of the disease, complexity of morphological diagnosis. Clin. exp. morphology. 2020;9(4): 65–70 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.4.65-70.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 30.06.2020. **Received in revised form.** 31.08.2020. **Accepted** 26.10.2020.

Тафтинг-энтеропатия (ТЭ) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся диареей, начинающейся в неонатальном периоде [1–3]. Впервые описали болезнь R.M. Reifen et al. в 1994 году [4]. За-

болеваемость в странах Западной Европы, по расчетным данным, составляет около 1:50 000–100 000 новорожденных [1, 3, 5–7]. Этиологическим фактором заболевания считаются различные мутации в гене

молекулы клеточной адгезии ЕpСAM [1–3, 5–8], большинство из которых становится причиной отсутствия трансмембранного домена ЕpСAM и ведет к нарушению межклеточного взаимодействия. Основными клиническими проявлениями ТЭ являются секреторная диарея, начинающаяся в первые дни и недели жизни, нарушение всасывающей функции кишечника [1, 3, 5]. Диарея ведет к эксикозу и нарушению водно-электролитного баланса, что может служить причиной смерти новорожденных, страдающих ТЭ [1, 5, 8].

При гистологическом исследовании ТЭ проявляется изменением эпителия тонкой и толстой кишки, где в первую очередь поражаются поверхностные энтероциты с парциальной или тотальной атрофией микроворсинок [1–3, 6, 7]. Дезорганизованные энтероциты формируют «пучки», представленные прилежащими друг к другу клетками с округлой апикальной поверхностью, что придает им вид капли [1–3, 6, 7]. В части случаев имеют место аномалии базальной мембраны [3, 5], гиперплазия и ветвление крипт [1, 5, 8]. Некоторые авторы отмечают наличие клеток воспаления в собственной мышечной пластинке слизистой оболочки без распространения на эпителий [2, 5, 8].

При ТЭ обнаруживаются структурные и количественные изменения десмосом энтероцитов. Характерным для заболевания является увеличение длины десмосом до 0,7 мкм в сравнении с нормой (0,2–0,3 мкм). Число десмосом в апикальной части соседних энтероцитов увеличено до 4–8 в сравнении с образцами нормальной кишки (1–2 десмосомы) [3, 5]. Определяемые при гистологическом исследовании «пучки»

энтероцитов ультраструктурно представлены соединенными клетками с атипичными округлыми контурами клеточной мембраны, на которой определяются редкие микроворсинки. Имеются и менее характерные черты, такие как уменьшение высоты микроворсинок, появление в цитоплазме энтероцитов микровиллезных включений [8].

Диагностика ТЭ требует исключения целого ряда болезней кишечника, в том числе заболеваний инфекционного характера, врожденных ферментопатий, аутоиммунной энтеропатии (АЭ) и болезни микровиллезных включений (БМВ) (табл. 1).

Большие сложности вызывает дифференциальная диагностика между ТЭ, БМВ и АЭ, поскольку данные заболевания могут иметь сходные морфологические проявления и часто требуют электронной микроскопии. При ее проведении БМВ характеризуется наличием в энтероцитах специфических включений, имеющих округлую форму, с большим количеством прямых микроворсинок. При этом число и длина десмосом соответствуют норме.

Приводим наблюдение пациента с ТЭ, диагностика которой потребовала комплексного подхода с применением электронной микроскопии.

Пациент А., возраст – 3 месяца, родился доношенным, масса 3410 граммов. Со вторых суток жизни у ребенка появилась выраженная диарея с потерей в весе к четвертым суткам 400 граммов. С третьих суток отмечался метаболический ацидоз. Диарейный синдром сохранялся независимо от энтерального питания. После каждой попытки введения лечебной энтеральной

Таблица 1 | Table 1

Дифференциальная диагностика энтеропатий новорожденных по морфологическим критериям | Differential diagnosis of neonatal enteropathy according to morphological criteria

Заболевание Disease	Световая микроскопия Light microscopy	Дополнительные методы исследования Additional methods
Тафтинг-энтеропатия Tufting enteropathy	«Пучки» поверхностных энтероцитов Tufts of surface enterocytes Каплевидная форма энтероцитов Teardrop-shaped enterocytes AM VA Расширение и аномальное ветвление крипт Expansion and anomalous branching of crypts Утолщение базальной мембраны Thickening of the basement membrane ОВИСПСО NIILPM ОВЭЛ NIEL	Аномальное осаждение ламинина и гепаринсульфата Abnormal precipitation of laminin and heparin sulfate Увеличение десмоглеина Increased of desmoglein Аномальное распределение интегрин a2b1 Anomalous a2b1 integrin distribution Снижение экспрессии ЕpСAM Reduced ЕpСAM expression Увеличение длины и числа десмосом The increase in the length and number of desmosomes Могут быть обнаружены микровиллезные включения Microvillus inclusions may be detected
Болезнь микровиллезных включений Microvillus Inclusion Disease	AM VA Гиперплазия или гипоплазия крипт Crypt hyperplasia or hypoplasia Вакуоли в апикальной части клетки Vacuoles in the apical part of the cell PAS-позитивные включения в апикальной части клеток PAS-positive inclusions in the apical part of cells ОВИСПСО NIILPM ОВЭЛ NIEL	CD10-позитивные включения в апикальной части клеток CD10-positive inclusions in the apical part of cells Микровиллезные включения в апикальной части клетки, выстланные нормальными микроворсинками Microvillus inclusions in the apical part of the cell lined with normal microvilli

Таблица 1. Окончание | End of Table 1

Заболевание Disease	Световая микроскопия Light microscopy	Дополнительные методы исследования Additional methods
Энтероэндокринная аплазия Enteroendocrine cell dysgenesis (Enteric anendocrinosis)	Нормальная слизистая оболочка Normal mucosa AM VA ОВИСПСО NILPM ОВЭЛ NIEL	Отсутствуют энтероэндокринные клетки, экспрессирующие Chromogranin A No enteroendocrine cells expressing Chromogranin A Нормальные микроворсинки Normal microvilli
Аутоиммунная энтеропатия Autoimmune enteropathy	AM VA Гиперплазия крипт Crypt hyperplasia ВИСПСО IILPM Воспалительное разрушение эпителия крипт кишечника с наличием фигур апоптозов Inflammatory destruction of the intestinal crypt epithelium with apoptotic figures ВЭЛ IEL Могут присутствовать признаки аутоиммунного гастрита и колита Autoimmune gastritis and colitis features may be present Потеря энтероэндокринных клеток и клеток Панета Loss of enteroendocrine cells and Paneth cells	Позитивный тест на циркулирующие антитела к энтероцитам Positive test for circulating antibodies to enterocytes Позитивная реакция иммунофлуоресценции с антителами к энтероцитам Positive immunofluorescence reaction with anti-enterocyte antibodies
Селективный дефицит IgA Selective immunoglobulin A deficiency	AM VA Гиперплазия крипт Crypt hyperplasia ВИСПСО IILPM ВЭЛ IEL	Снижение сывороточного IgA при нормальном или повышенном уровне иммуноглобулинов сыворотки Decreased serum IgA with normal or elevated serum immunoglobulins В слизистой оболочке отсутствуют плазматические клетки, секретирующие IgA There are no IgA secreting plasma cells in the mucosa
Врожденный дискариоз Dyskariosis congenital	Очагово крипты отсутствуют Focal crypts are absent Увеличение апоптоза в клетках эпителия Increased apoptosis in the epithelial cells Отсутствие плазматических клеток No plasma cells AM VA ВЭЛ IEL Атрофия желез Gland atrophy	Наличие мутации в генах <i>DKC1, ACD, CTC1, NHP2, NOP10, PARN, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, WRAP53</i> Mutations in <i>DKC1, ACD, CTC1, NHP2, NOP10, PARN, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, WRAP53</i> genes

AM – атрофия микроворсинок, ОВИСПСО – отсутствует воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, ОВЭЛ – отсутствуют внутриэпителиальные лимфоциты, ВИСПСО – воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, ВЭЛ – внутриэпителиальные лимфоциты

VA – Villous atrophy, NILPM – no inflammatory infiltration of the lamina propria of the mucosa, NIEL – no intraepithelial lymphocytes, IILPM – inflammatory infiltration of the lamina propria of the mucosa, IEL – intraepithelial lymphocytes

смеси состояние ребенка ухудшалось: появлялась диарея (в среднем восемь раз в сутки, стул периодически содержал много воды), нарастал эксикоз, появлялся метаболический ацидоз, заострялись черты лица. Любая попытка энтеральной регидратации приводила к усилению диареи. Отсутствие терапевтического эффекта от проводимого лечения дало основание заподозрить в клинике наследственный фактор заболевания. Для уточнения морфологических изменений был выполнен забор фрагмента тонкой кишки не только для рутинного гистологического исследования, но и для электронной микроскопии как метода оценки возможных ультраструктурных повреждений, которые могут не определяться при других методах.

В препаратах тонкой кишки, окрашенных гематоксилином и эозином, имеются характерные «пучки», представленные группой поверхностных энтероцитов с округлой апикальной частью клетки (рис. 1 А и 1 В), парциальная атрофия микроворсинок. Базальная мембрана поверхностного эпителия утолщена, при трихромной окраске по Массону утолщенная базальная мембрана окрашена гомогенно в голубой цвет (рис. 1 С).

При проведении просвечивающей электронной микроскопии число межклеточных десмосом составляет от трех до шести в апикальной части соседних клеток, имеются аномалии десмосом в виде инвагинатов в сторону цитоплазмы одной из клеток. Длина десмо-

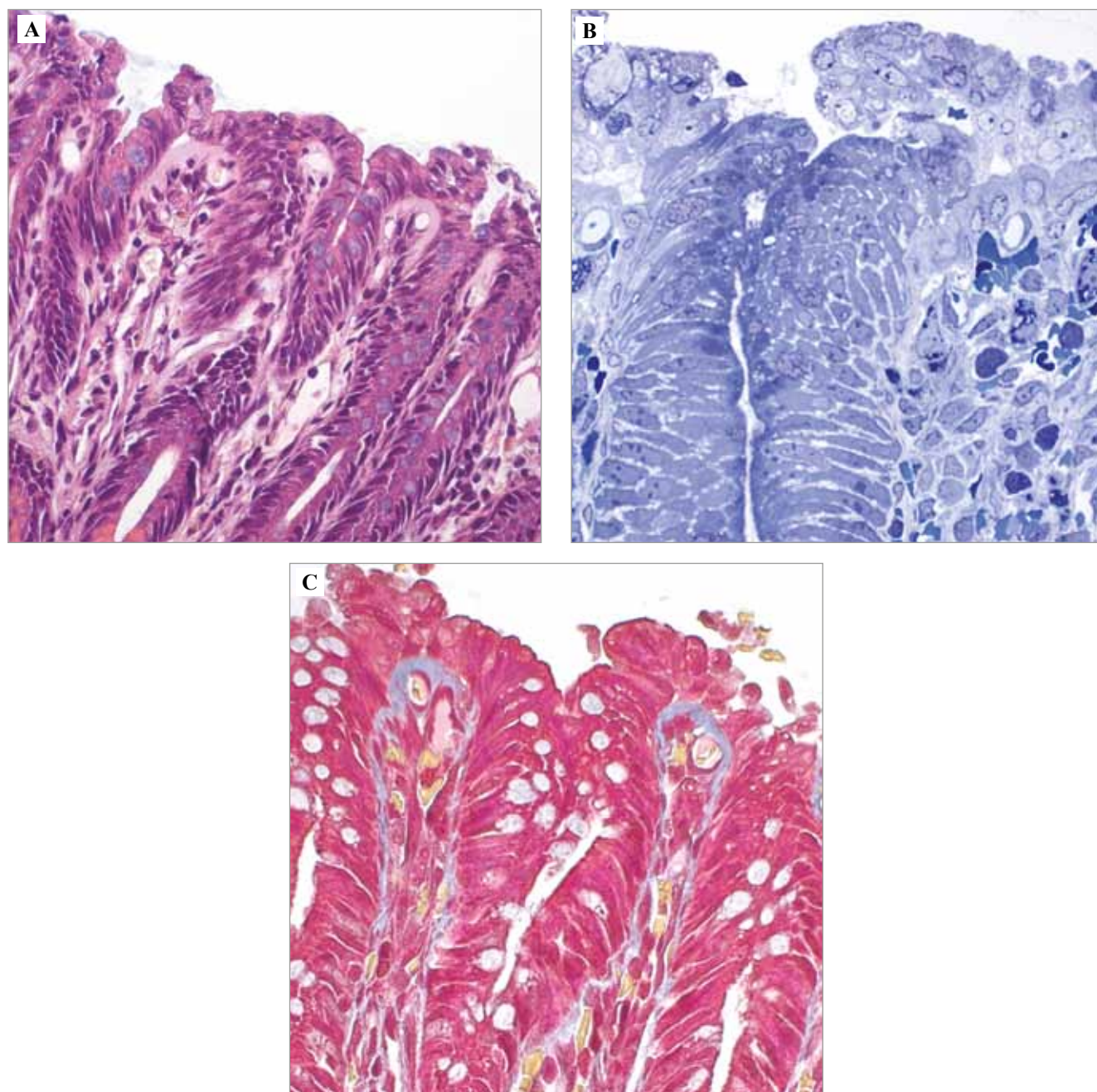


Рис. 1. Морфологические особенности эпителия тонкой кишки при ТЭ.

А – «пучки» поверхностных энтероцитов, базальная мембрана поверхностных энтероцитов утолщена, В – «пучок» поверхностных энтероцитов, базальная мембрана поверхностных энтероцитов утолщена, С – базальная мембрана поверхностных энтероцитов утолщена, равномерно голубого цвета, «пучки» поверхностных энтероцитов. А – окраска гематоксилином и эозином, $\times 630$, В – полутонкие срезы, окраска толуидиновым синим, $\times 630$, С – трихромная окраска по Массону, $\times 630$

Fig. 1. Morphological features of the small intestine epithelium in TE.

А – tufts of surface enterocytes, the basement membrane of the surface enterocytes is thickened, В – tuft of surface enterocytes, the basement membrane is thickened, С – the basement membrane of the surface enterocytes is thickened, uniformly blue in color, the tufts of surface enterocytes. А – H&E stain, $\times 630$, В – semifine sections, toluidine blue stain, $\times 630$, С – trichrome Masson stain, $\times 630$

сом варьирует в диапазоне от 0,029 мкм до 0,702 мкм (рис. 2 А). На апикальной поверхности цитолеммы поверхностных энтероцитов обнаруживаются короткие деформированные микроворсинки (рис. 2 В). Наблюда-

ется большое количество поверхностных энтероцитов, лишенных микроворсинок; единичные клетки имеют округлую форму. В части клеток определяются микровиллезные включения (рис. 2 С).

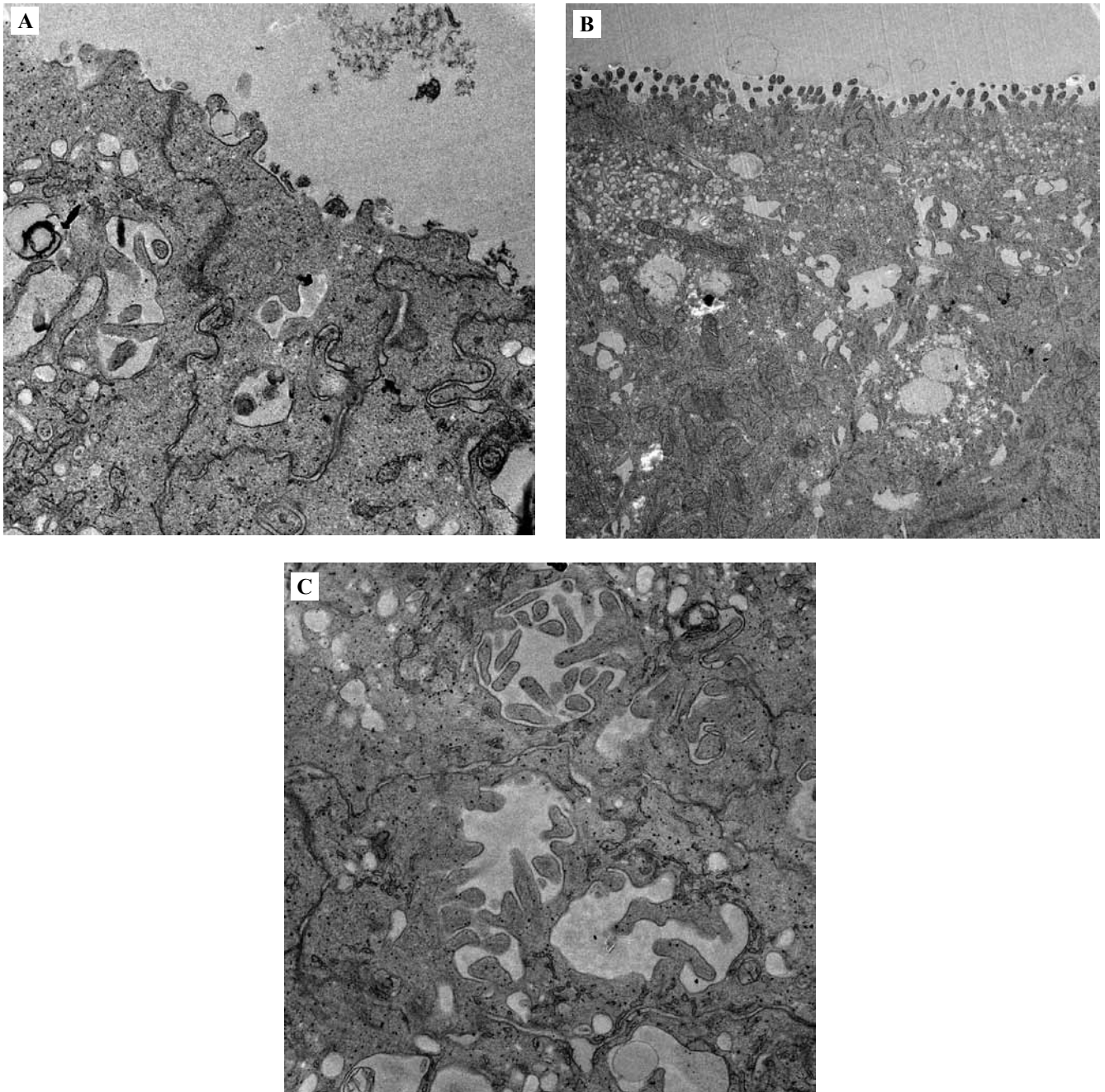


Рис. 2. Ультраструктурные особенности эпителия тонкой кишки при ТЭ.

А – число и длина десмосом увеличены, имеется аномальная десмосома, атрофия микроворсинок,
 В – микроворсинки энтероцитов короткие и деформированные, в цитоплазме определяется большое количество вакуолей, С – в цитоплазме энтероцитов определяются микровиллезные включения, много вакуолей.
 Электронномикроскопические снимки; контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца;
 Zeiss, Libra 120. А – $\times 8000$, В – $\times 1985$, С – $\times 6300$

Fig. 2. Ultrastructural features of the small intestine epithelium in TE.

А – increased number and length of desmosomes, there is an abnormal desmosome present, atrophy of microvilli,
 В – enterocyte microvilli are short and deformed; large number of vacuoles in the cytoplasm,
 С – microvillous inclusions, large number of vacuoles in the enterocyte cytoplasm.
 Electron microscopic images; contrast: uranyl acetate and plumbum citrate; Zeiss, Libra 120.
 А – $\times 8000$, В – $\times 1985$, С – $\times 6300$

Заключение

Тафтинг-энтеропатия представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся диареей, манифестирующее в неонатальном периоде. При установлении диагноза необходимо проводить дифференциальную диагностику с целым рядом болезней.

При гистологическом исследовании в представленном случае обнаруживались «пучки» поверхностных энтероцитов, апикальная поверхность клеток «пучков» имела округлую форму. Электронномикроскопическое исследование выявило увеличение числа и длины десмосом, а также их аномальные варианты. Данные изменения являются характерными для тафтинг-энтеропатии.

Описанный случай демонстрирует возможности электронной микроскопии при дифференциальной диагностики редких форм энтеропатий у детей.

Литература/References

1. Sivagnanam M, Muller JL, Lee H, Chen Z, Nelson SF, Turner D et al. Identification of EpCAM as the Gene for Congenital Tufting Enteropathy. *Gastroenterology*. 2008;135(2):429–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.036.
2. Gerada J, De Gaetano J, Sebire NJ, Hill S, Vassallo M, Attard TM. Mucosal Inflammation as a Component of Tufting Enteropathy. *Immuno-Gastroenterology*. 2013;2(1):62–7. DOI: 10.7178/ig.33.
3. Ko JS, Seo JK, Shim JO, Hwang SH, Park HS, Kang GH. Tufting Enteropathy With EpCAM Mutations in Two Siblings. *Gut Liver*. 2010;4(3):407–10. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.3.407.
4. Reifen RM, Cutz E, Griffiths A-M, Ngan BY, Sherman PM. Tufting Enteropathy: A Newly Recognized Clinicopathological Entity Associated With Refractory Diarrhea in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18(3):379–85. DOI: 10.1097/00005176-199404000-00022.
5. Pêgas KL, Cambruzzi E, Ferrelli RS, Da Silva CS, Guedes RR, Adami M et al. Tufting Enteropathy With EpCAM Mutation: Case Report. *Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine*. 2014;50(3):234–7. DOI: 10.5935/1676-2444.20140021.
6. F Carneiro, P Chaves, A Ensari (eds.). *Encyclopedia of Pathology: Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Cham: Springer, 2017. 662 p. DOI: 10.1007/978-3-319-40560-5.
7. Odze RD, Goldblum JR. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. 1632 p.
8. Ranganathan S, Schmitt LA, Sindhi R. Tufting Enteropathy Revisited: The Utility of MOC31 (EpCAM) Immunohistochemistry in Diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(2):265–72. DOI:10.1097/pas.000000000000106.

Информация об авторах

Татьяна Андреевна Гаркуша – врач-патологоанатом Красноярского краевого патологоанатомического бюро, ассистент кафедры патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Станислав Витальевич Гаппоев – заведующий лабораторией электронной и иммунофлуоресцентной микроскопии, врач-патологоанатом Красноярского краевого патологоанатомического бюро, ассистент кафедры патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Владимир Алексеевич Хоржевский – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Красноярского краевого патологоанатомического бюро, заведующий кафедрой патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Любовь Геннадьевна Левкович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Author information

Tatyana A. Garkusha – Pathologist, Krasnoyarsk regional pathoanatomical bureau; Teaching assistant, P.G. Podzolkov Pathology Department, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>

Stanislav V. Gappoev – Head of the Laboratory of the Electron and Immunofluorescence Microscopy, Pathologist, Krasnoyarsk regional pathoanatomical bureau; Teaching assistant, P.G. Podzolkov Pathology Department, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-6789-4860>

Vladimir A. Khorzhevskii – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief of the Krasnoyarsk regional pathoanatomical bureau; Head of the P.G. Podzolkov Pathology Department, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

Lubov G. Levkovich – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, P.G. Podzolkov Pathology Department, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-8379-2522>