

# **Trudności diagnostyczne biegunek wrodzonych na przykładzie pacjentki z enteropatią kępkową**

dr med. Mikołaj Danko, lek. Dorota Żmudzka, lek. Natalia Dębska  
Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IP-CZD

dr med. Joanna Cielecka-Kuszyk  
Zakład Patomorfologii IP-CZD

# Plan wykładu

- Enteropatie wrodzone – klasyfikacja, diagnostyka, leczenie
- Enteropatia kępkowa – epidemiologia, genetyka, patofizjologia
- Diagnostyka histopatologiczna
- Przypadki kliniczne

# Enteropatie wrodzone

Choroby rzadkie, niektóre < 1:1000000 urodzeń

Klasyfikacja:

- Zaburzenia cytostruktury komórek nabłonka jelitowego, np.: choroba wtrętowa mikrokosmków, zespół włosowo-wątrobowo-jelitowy, enteropatia kępkowa
- Defekty transportu jonów/cząsteczek – wrodzona biegunka sodowa, chlorkowa, zaburzenia wchłaniania glukozy i galaktozy
- Wrodzone defekty enzymatyczne: wrodzony niedobór laktazy, sacharazo-izomaltazy, maltazy, enterokinazy, abetalipoproteinemia
- Zaburzenia różnicowania komórek enteroendokrynych: anendokrynoza jelitowa, z. Mitchel-Riley
- Enteropatie związane z deficytami immunologicznymi: z.IPEX, def. IL-10r, z. Wiskotta-Aldricha, SCID

# Enteropatie wrodzone

## Objawy kliniczne:

- Wczesny początek – objawy w pierwszych dobach/miesiącach życia
- Duża utrata płynów - > 100 ml/kg/dobę ze stolcem
- Ciężkie odwodnienie, możliwa utrata 30% m.c./dobę u noworodków i małych niemowląt
- Ciężkie zaburzenia jonowe i gazometryczne
- Zaburzenia stanu odżywienia, wymioty, utrata łąknienia
- Dysmorfia, atrezja odbytu, przełyku, nozdrzy tylnych, zmiany skórne, zmiany w badaniu okulistycznym (erozje rogówki), zmiany dotyczące kończyn, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, nieprawidłowości dotyczące budowy włosów

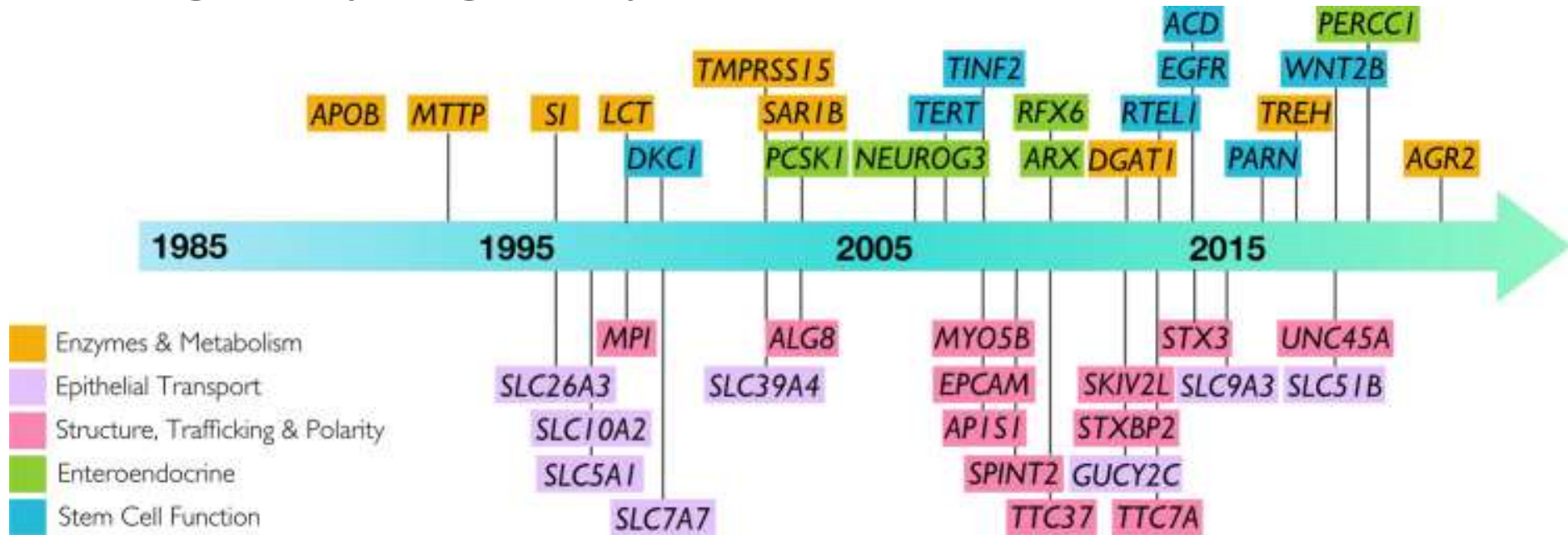
# Enteropatie wrodzone

## Diagnostyka:

- wykluczenie najczęstszych, infekcyjnych przyczyn biegunki
- wielowodzie, rozdęte pętle jelitowe wypełnione płynną treścią w usg prenatalnym
- Badania laboratoryjne: jonogram, gazometria, badanie ogólne kału, ocena pułapki osmotycznej ( $Osm-2x(Na+K)$ ) jonogram w kale
- Badania endoskopowe
- Badania histopatologiczne wycinków

# Enteropatie wrodzone

## Diagnostyka genetyczna:



Babcock SJ, Flores-Marin D, Thiagarajah JR. The genetics of monogenic intestinal epithelial disorders. Hum Genet. 2023 May;142(5):613-654. doi: 10.1007/s00439-022-02501-5. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36422736; PMCID: PMC10182130.

# Enteropatie wrodzone

Leczenie:

- Leczenie żywieniowe
- Diety eliminacyjne
- Leczenie immunosupresyjne/przeszczep szpiku
- Przeszczep jelita cienkiego

# Enteropatia kępkowa/congenital tufting enteropathy/intestinal epithelial dysplasia

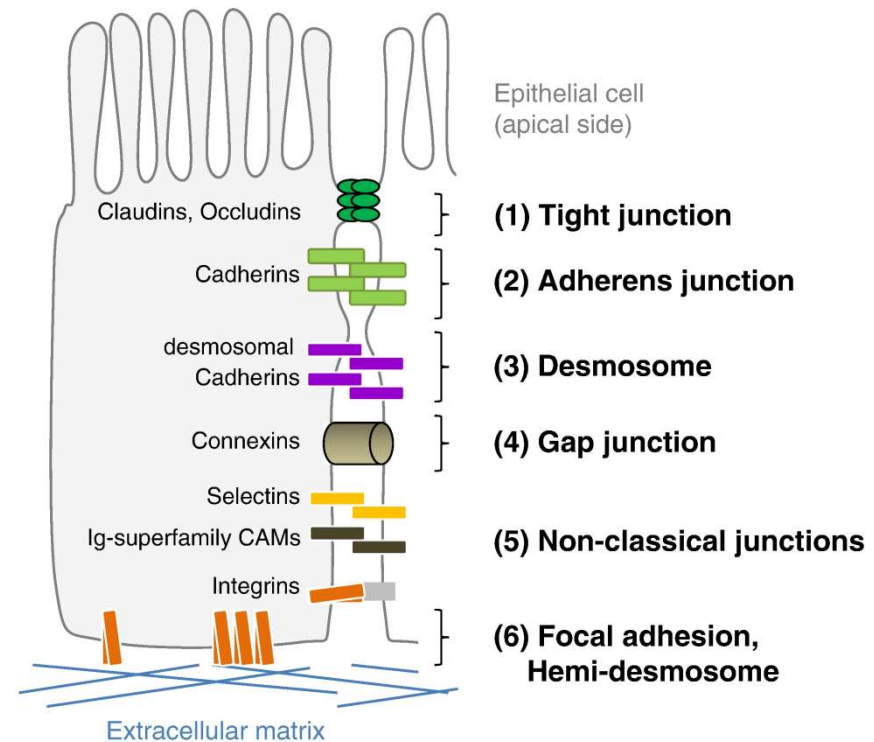
- Częstość występowania: 1:100000 w Europie Zachodniej
- Objawy:
  - biegunka zwykle od pierwszych dni życia (65% izolowany objaw)
  - zaburzenia wzrastania
  - atrezja nozdrzy/przełyku/odbytu
  - zaburzenia hematologiczne
  - przewlekłe zapalenie spojówek
  - nieprawidłowości układu kostnego

35 %

# Enteropatia kępkowa/congenital tufting enteropathy/intestinal epithelial dysplasia

Przyczyna: mutacja genu EPCAM na ch. 2 lub SPINT2 na ch. 19 (ok. 20%)

Białko EPCAM – białko adhezyjne komórek nabłonkowych, bierze udział w utrzymaniu integralności połączeń komórek nabłonka jelit ale także w procesach proliferacji, różnicowania i migracji komórek nabłonka



# Enteropatia kępkowa/congenital tufting enteropathy/intestinal epithelial dysplasia

## Patofizjologia

- Zmniejszenie ilości komórek kubkowych, komórek Panetha
- Zmniejszenie ekspresji transporterów jonów oraz glukozy – mieszany charakter biegunki – sekrecyjny i osmotyczny
- Zaburzenie połączeń komórkowych powoduje dezintegrację nabłonka i tworzenie charakterystycznych „buław”

# Diagnostyka histopatologiczna enteropatii wrodzonych

Dr med. Joanna Cielecka-Kuszyk  
Zakład Patomorfologii IP-CZD

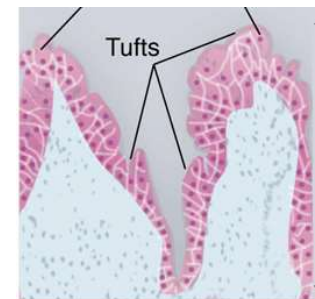
# Enteropatia kępkowa (dysplazja epitelialna)

- Noworodki
- Mutacja genu EPCAM (GA733-2)
- Zanik kosmków z kępkami enterocytów
- Kępki enterocytów w j.cienkim i komórek gruczołowych w j. grubym
- Zanik różnego stopnia – nie od razu
- Przerost krypt;
- Psudotorbielowatość krypt



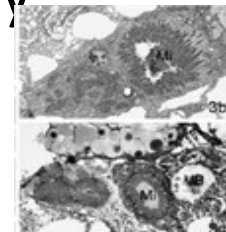
# Enteropatia kępkowa

- Często brak zaniku i kępków enterocytów w pierwszych latach życia
- Mylone z enteropatią autoimmunizacyjną – brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne
- Kępki = nieapoptotyczne komórki epitelialne na szczytach kosmków, bez kontaktu z błoną podstawną enterocytów



# Choroba wtrętów mikrokosmków

- Niemowlęta 3-4 m.ż., ale też pierwsze dni ż. (early-onset)
- Mutacja genu MYO5B
- Zanik kosmków
- Przerost krypt
- Wtręty cytoplazmatyczne zawierające agregaty mikrokosmkowe (CD10 dodatnie)



# Pierwotna limfangiektazja

- Okres niemowlęcy <3 r.ż.
- Mutacja genów VEGFR3, FOXC2, PROX1, SOX18
- Obraz mikroskopowy podobny jak lymphangioma

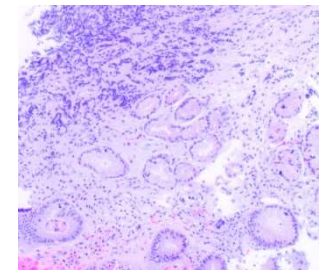
# Enteropatia autoimmunizacyjna

- Pierwsze 6 miesięcy życia
- Zanik kosmków
- Przerost krypt
- Zwiększona limfocytoza w głębi krypt



# Heterotopia żołądkowa (ektopia)

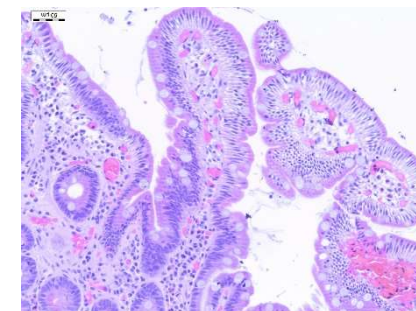
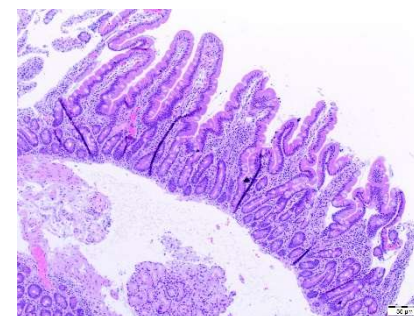
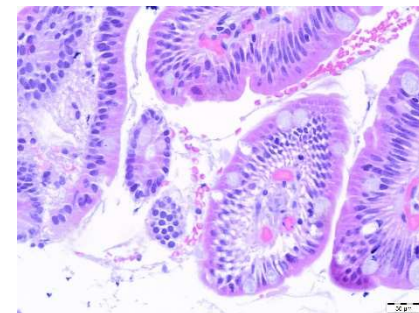
- M:F=3:1
- Może występować w każdym odcinku przewodu pokarmowego
- Może powodować owrzodzenia, możliwe zakażenie H.pylori, polipowate zmiany, tenesmus



# Zespół włosowo wątrobowo jelitowy

- Niemowlęta 9 m.ż., ale również do 23 r.ż (średnio 3,5 lat)
- Mutacja genu TTC37, SKIV2L
- Uszkodzenie wielonarządowe
- Łamliwość włosów
- Marskość, hepatoblastoma, rak wątrobowokom.
- Zmiany niespecyficzne, bez zaniku

choroba	Zanik kosmków	Limfocytoza śródnabłonk.	Zapalenie	CD 10	Ep CAM
Ch.wtrętów mikrokosm.	+/-	-	-/+	++	+
Enteropatia kępkowa	+ kępki	-	+/-	-	-
Enteropatia autoimmun	+	+	+	+	+



# Przypadki kliniczne

Lek. Natalia Dębska

Lek. Dorota Żmudzka

Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IP-  
CZD

# Pacjentka MS

## Wywiad:

### **Pacjentka M.S urodzona 10.2011r.**

CVI PVI CC 35hbd (zagrożająca rzucawka, położenie miednicowe)

m.c 2540g (90 c)

RDS i niewydolność oddechowa

Od 3 tyg.życia biegunka, brak▲ m.c, odwodnienie, kwasica

### HOSPITALIZACJE:

1. Do 4 m.ż wykluczono (rejon i Kl.Ga CZD): przyczyny infekcyjne, niedobór odporności, wrodzone wady metaboliczne
  - endoskopia: obraz makroskopowy i histopatologiczny prawidłowy
  - metronidazol- chwilowa poprawa

## 2. Rejon, 11.mż Kl.Ga CZD:

-wyniszczenie, opóźniony rozwój p-r

-czasowo ŻPJ

-wykluczono: przyczyny zakaźne, mukowiscydozę, IBD (choroby zapalne jelit), CDG (wrodzone zaburzenia glikozylacji), alergiczne zapalenie, celiakię

-Wykluczono rzadkie choroby takie jak: ch. Wolmana, IPEX, z. Schwahmann-Diamond

- **wrodzona biegunka sodowa? niska pułapka osmotyczna, wysoki sód w kale, ( 3 x >95 mmol/l), kwasica metab., hiponatremia**

-badania wycinków nie potwierdziły MVID (microvillous inclusion disease) ani TE (tufting enteropathy).

## 3. KPŻ:

**W 12 m.ż: włączenie do programu domowego żywienia pozajelitowego**

4. Wielokrotnie w KPŻ:

-w badaniach laboratoryjnych - kwasica metaboliczna, wyrównywana 8,4% NaHCO<sub>3</sub>

-słabe przyrosty masy ciała i wysokości

**-od 07.2015: stolce 1x/dobę, ALE w dalszym ciągu zespół złego wchłaniania**

-kał na krew utajoną (+), anemizacja- ponowna endoskopia pp w 2015r:

gastroskopia: makroskopowo bez nieprawidłowości, (+) test ureazowy, hist-pat:  
cechy przewlekłego zapalenia

kolonoskopia: drobny polip

-wlew doodbytniczy: odbytnica i esica wydłużona o nierównych zarysach, z  
wygładzonymi haustracjami - obraz jak w przewlekłym stanie zapalnym.

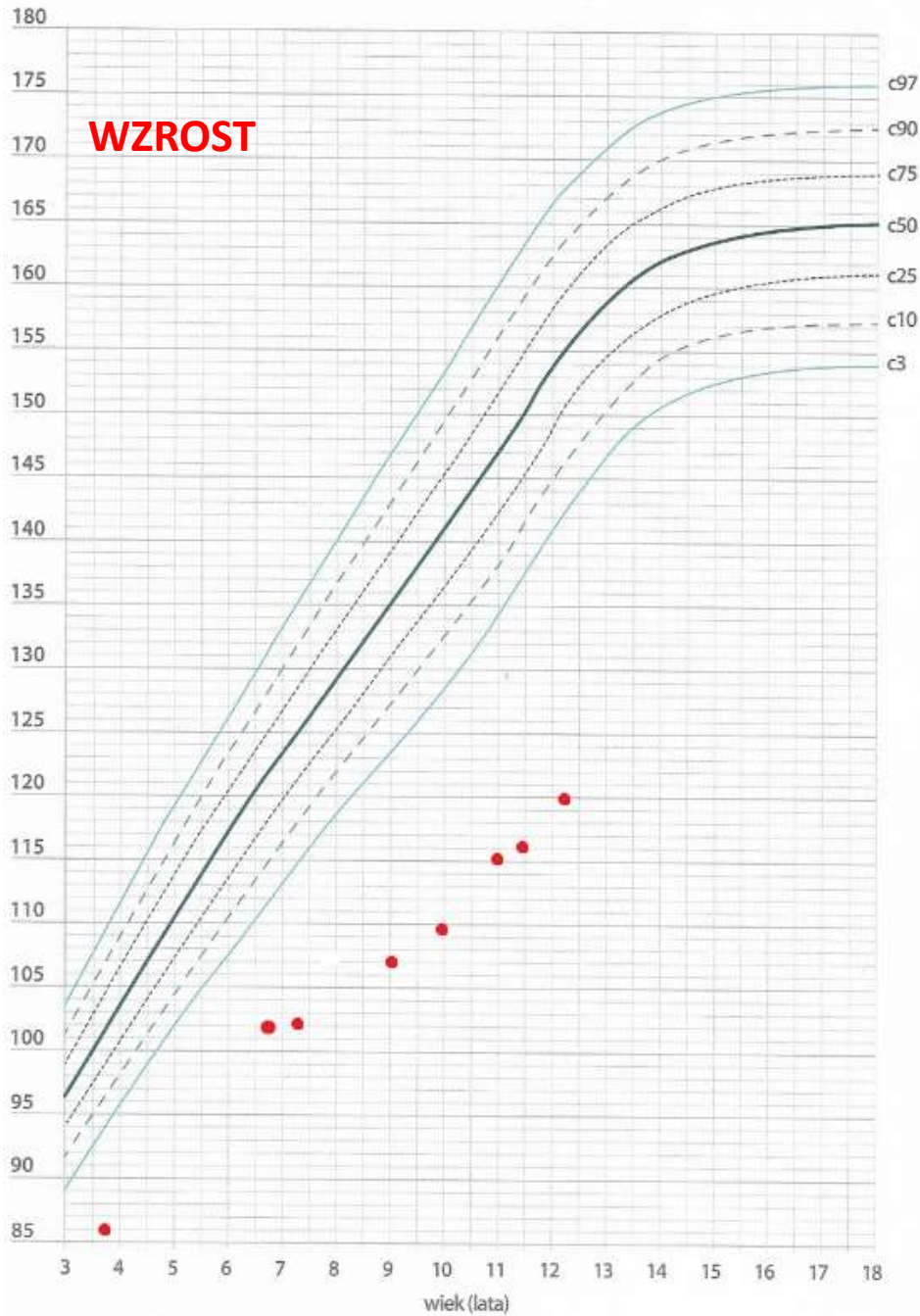
-kominek chirurgiczny 12.2015r.- patologia w jelicie grubym? Do rozważenia  
ileostomia

-do 2018r. stopniowo zwiększana podaż doustna

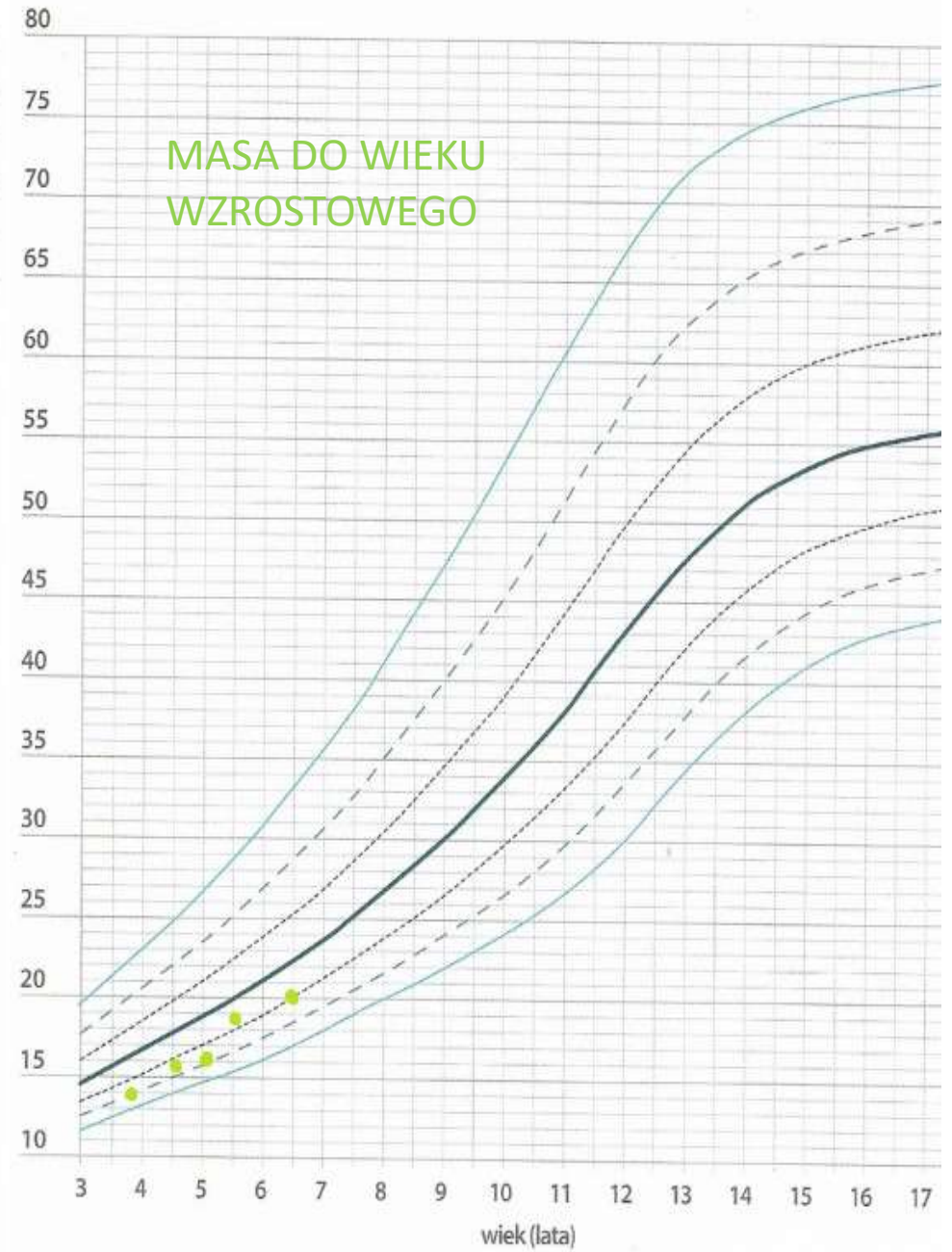
**-W 06.2018 odstawiono ŻPJ- utrata m.c, nasilona kwasica, zaburzenia jonowe**

**-07.2018 powrót do codziennego ŻPJ**

Siatka wzrost /wiek dla dziewczynek, źródło: Standardy Medyczne



Siatka masa ciała /wiek dla dziewczynek, źródło: Standardy Medyczne



## 5. Kl. Endokrynologii:

-2019r. -wykluczono somatotropinową niedoczynność przysadki

## 6. KPŻ:

-w 2020r.- ponowna kons. genetyczna- ostatecznie wykluczono z.Silver-Russela, wrodzoną biegunkę sodową

-od 2022r. bez ŻPJ, stolce 1-2x/d

-W 2023r. decyzja o wykonaniu WES (ang. Whole Exome Sequencing)-  
mutacja w genie EPCAM

Ponownie przeanalizowano preparaty histopatologiczne

**Rozpoznano enteropatię kępkową.**

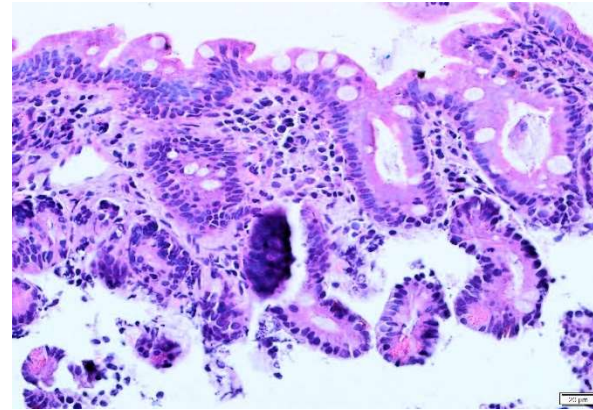
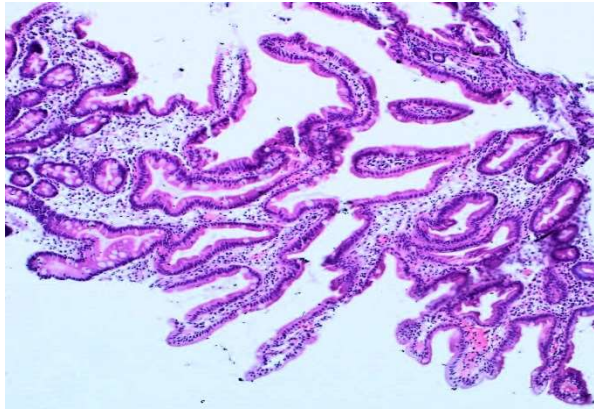
## Aktualnie:

- pacjentka bez ŻPJ
- niskorośła (01.2024: 121cm <<3c, 19,8kg 10/25 c do w.w.)
- stolce 1-2x/d, prawidłowo uformowane
- ubytek m.c w ost.6 msc- rozważane ponowne ŻPJ
- pod opieką Por. Onkologicznej- gen EPCAM- z.Lyncha

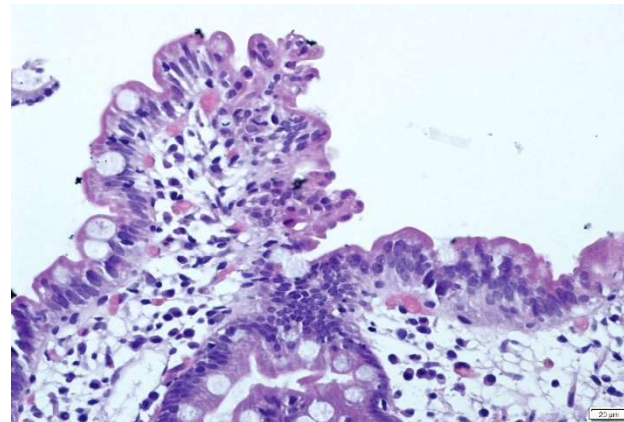
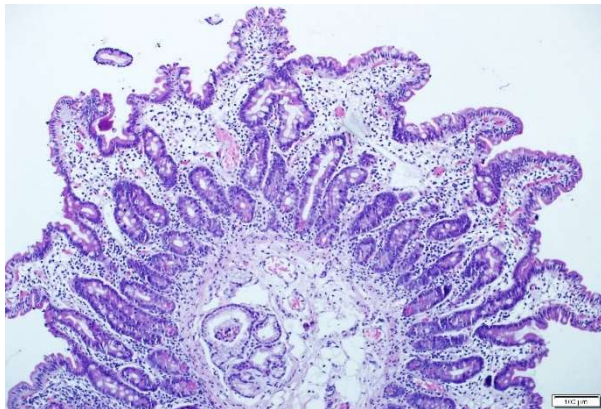
# Pacjentka: enteropatia kępkowa

1. 1190-1197/12: bez zaniku, bez zmian zapalnych
2. 3893-3901/12: bez zaniku, bez zaniku kosmków
3. 4268/12: prawidłowe komórki zwojowe
4. 6370-6375/15: obrzęk, zmiany kępkowe enterocytów, bez zmian zapalnych, polip hiperplastycznyw odbytnicy

SM: 2012



SM: 2025



Pacjentka ZB

- Dziewczynka z C II (z IVH), bliźniaczej (drugie bliźnię zdrowe), P I, ur. W 37hbd, z ur. Mc 2840g, oceniona na 10 pkt. w skali Apgar
- W 5d.ż. cechy niedrożności przewodu pokarmowego.
- W 14 d.ż. operowana- stwierdzono wrodzoną wadę przewodu pokarmowego: niedokonany zwrot jelit.
- od 4 tyg.ż. biegunka (500-750ml/d wodnistego stolca), wymagała całkowitego żywienia pozajelitowego

## Wyniki badań (rejon)

### Wyniki badań laboratoryjnych

- hiponatremia
- kwasica metaboliczna
- osmolalność stolca- 274 mOsm/kg
- Na w stolcu 140 mmol/l

### Wyniki badań histopatologicznych (pobrane podczas zabiegu chirurgicznego- jelito czcze)

- cechy niewykształcenia i hipoplazji kosmków jelitowych
- w części kosmków brak wyraźnego rąbka szczoteczkowego
- w podścielisku naciek limfocytarny średniego stopnia

### Wlew doodbytniczy

- jelito grube bez zwężeń ani poszerzeń
- zanik haustracji, perystaltyka zachowana

Rozpoznano biegunkę sekrecyjną sodową oraz wysunięto podejrzenie zespołu wrodzonej hipoplazji kosmków= choroba wtrętowa mikrokosmków ( microvillus inclusin disease).

Dziewczynkę przekazano do IPCZD (10 tyg. życia)

# CZD

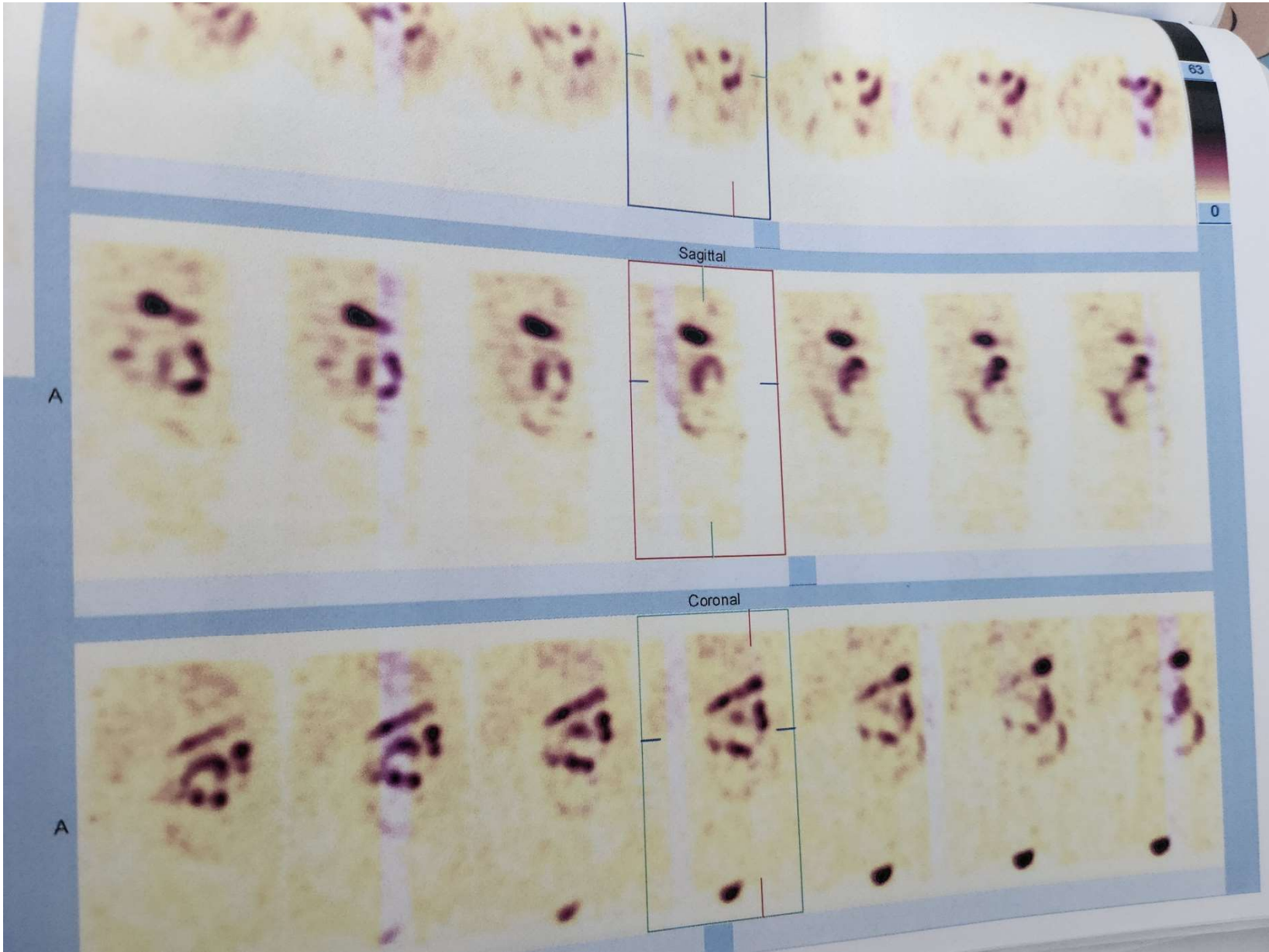
- w trakcie hospitalizacji obserwowano przewlekłą biegunkę oraz epizody wzdęcia brzucha, zatrzymania oddawania stolca- wymagała wówczas odbarczania rurką doodbytniczą
- pobrano biopsję odbytnicy- brak komórek zwojowych, reakcja ACTCH dodatnia-> rozpoznano Chorobę Hirschsprunga
- ocena wycinków z rejonu w Zakładzie Patomorfologii IPCZD – ZAKWESTINONOWANO ROZPOZNANIE choroby wtrętowej mikrokosmków- bez zaniku kosmków,
- wykonano gastroskopię oraz kolonoskopię
  - \* makroskopowo bez zmian, pobrano kolejne wycinki
  - \* badanie histopatologiczne- w ileum terminale, poprzecznicy, odbytnicy naciek granulocytarny o średnim nasileniu. Bez innych nieprawidłowości. Bez zaniku kosmków w dwunastnicy
  - \* ocena w mikroskopie elektronowym wycinków z dwunastnicy- enterocyty z poronnymi, nieregularnymi microvilli, w części szczytowej enterocytów uwypuklenia w formie „buław” zawierające organella
- badanie genetyczne- brak mutacji w genie SPINT2 (odpowiedzialny za biegunkę sodową)

Dziecko włączono do Programu Domowego  
Żywienia Pozajelitowego.

- Wiek 6/12: zakwalifikowana do zabiegu mapowania jelita- w badaniu śródoperacyjnym znaleziono komórki zwojowe do poziomu zstępnicy, wyłoniono kolostomię na zstępnicy (przy zagięciu śledzionowym)
- wiek 10/12: kolejne badanie endoskopowe (ocena jelita grubego przez stomię)- na całej długości błona śluzowa jelita grubego z zatartym rysunkiem naczyniowym, licznymi aftami- pancolitis. Ileum terminale bez zmian. W wycinkach histopatologicznych- przewlekły aktywny proces zapalny, naciek granulocytów kwasochłonnych w przetyku. Po konsylium – rozpoznano nieswoiste zapalenie jelita grubego, EOE. Włączono Pentasę (leczenie przewlekłe-do chwili obecnej) i Encorton (łącznie 12 tygodni). W kontrolnych badaniach endoskopowym utrzymujący się naciek zapalny, makroskopowo poprawa
- wiek 18/12: podczas kontrolnego badania endoskopowego w wycinkach pobranych z jelita grubego podejrzenie metaplazji- obecne cewy gruczołowe charakterystyczne dla żołądka. Celem weryfikacji wykonano scyntyografię z technetem na komórki okładzinowe- nie potwierdzono metaplazji
- wiek 26/12: zabieg poprawienia kolostomii oraz operacja met. Hartmana, podczas zabiegu pobrano kolejne wycinki z jelita cienkiego- ocenione w mikroskopie elektronowym- w enterocytach widoczne mikrokosmki

- dziewczynka pozostawała w obserwacji, była żywiona pozajelitowo, zjadała doustnie posiłki, straty z przewodu pokarmowego wynosiły ok. 2-3l/dobę
- 11 r.ż- (2022 r.) miała wykonane badanie WES (łącznie z badaniem rodziców i brata) -nie znaleziono wariantów patogennych; stwierdzono zmianę w genie ANKRD1 (obecna również u ojca) oraz zmianę w genie SLC7A11( obecna również u ojca i brata) zmianę de novo w genie ARHGAP21 – dotychczas nie ustalono związku opisanych zmian z chorobami u człowieka.
- Wykonano badanie ACGH- wynik prawidłowy
- 12 r.ż. (2023 r.) kontrolne badanie endoskopowe (jedno z wielu)- na całej długości jelita grubego błona śluzowa ogniskowo z zatartym rysunkiem nacyniowym, granulacją oraz pojedynczymi nadżerkami. W badaniu histopatologicznym wycinka z kątnicy: „Fragmenty błony śluzowej jelita grubego z obecnością ektopowej tkanki gruczołowej morfologicznie odpowiadającej gruczołom żołądkowym, bez widocznych ropni kryptowych”

W wycinku pobranym z dwunastnicy:„ Fragmenty błony śluzowej dwunastnicy bez zaniku kosmków, bez zmian zapalnych, z ogniskową proliferacją enterocytów. Podobne zmiany morfologiczne obserwowane w "tufting enteropathy".
- wykonano kolejny raz badanie scyntygraficzne- stwierdzono obecność ektopicznej śluzówki żołądka w rzucie pętli jelitowych położonych w nad- i śródbrzuszu- rozległe zmiany

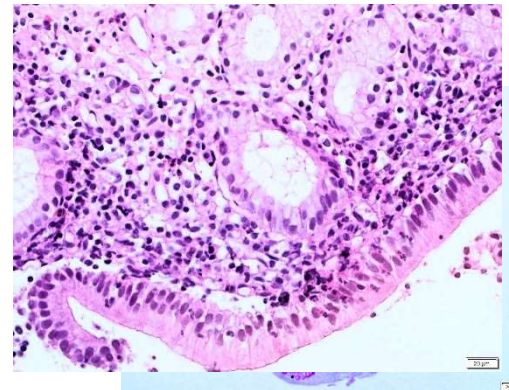
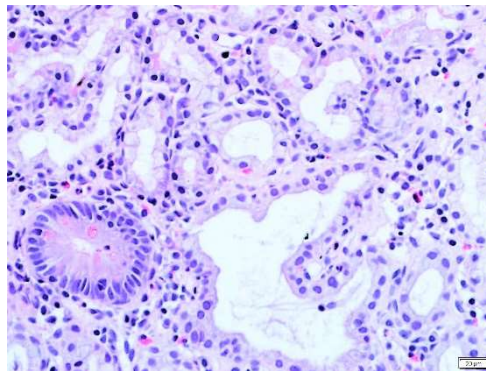
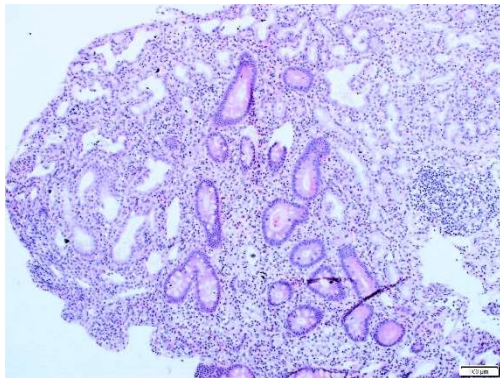
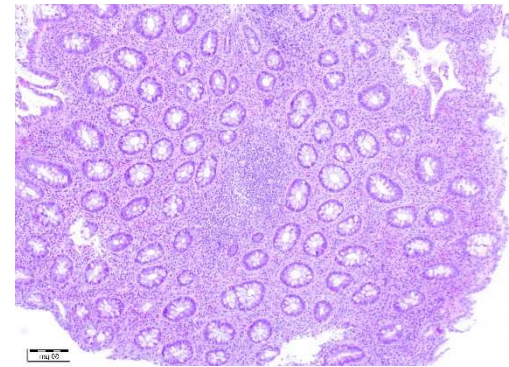
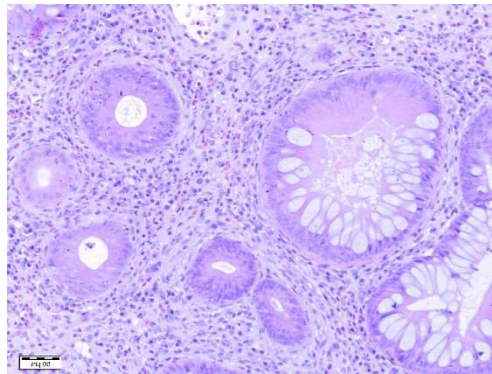
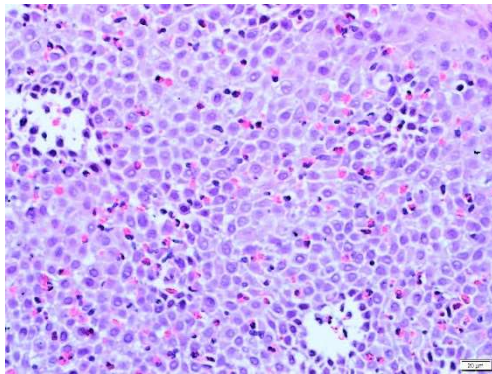


- w leczeniu stosowano inhibitor pompy protonowej oraz H2bloker
- brak możliwości resekcji ektopicznej tkanki (zbyt rozległe zmiany)
- inne leczenie: somatostatyna(?)- brak wskazań rejestracyjnych

# Pacjentka: heterotopia żołądkowa

- 1.137/12: brak komórek zwojowych
2. 1220-1225/12: bez zaniku kosmków, j.g- aktywność zapalna mała
3. 2755/12: **brak komórek zwojowych**
4. 3354/12: j.c- aktywność zapalna mała
5. 3356-60/12: komórki zwojowe obecne
6. 6221/12: **przełyk- eozynofile**, bez zaniku kosmków, j.g- aktywność zapalna mała
7. 7625-35/12: bez zaniku kosmków, j.g- **aktywność zapalna średnia**
8. **2627-33/13**: bez zaniku kosmków, poprzecznic- **heterotopia żołądkowa**
9. **4985-87/13**: poprzecznic- **heterotopia żołądkowa**
10. **884/14** (pełnościenne j.cienkie): bez zaniku kosmków, komórki zwojowe obecne
11. **5971/15**: bez zaniku kosmków, j.g- **aktywność zapalna duża**
12. **40-57/16**: bez zaniku kosmków, zmiany zapalne nieaktywne
13. **2636-40/17**: j.g- aktywność zapalna średnia
14. **3467-72/22**: bez zaniku kosmków, kątnica, poprzecznic- **owrzodzenie**, bez ropni
15. **2131-2135/23**: bez zaniku kosmków, j.grube- **heterotopia żołądkowa**

# Pacjentka: ZB



Dziękujemy za uwagę