



Инфантильный системный гиалиноз с поражением ЖКТ проявившийся синдромом мальабсорбции*

Тертычный А. С.¹, Алиева Э. И.², Пачуашвили Н. В.¹, Горячева О. А.³, Цветков П. М.³, Квирквелия М. А.³, Маренич Н. С.³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (Абрикосовский пер., д. 1, стр. 1, г. Москва, 119435, Россия)

² Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков федерального медико-биологического агентства», (ул. Москворечье 20, г. Москва, 115409, Россия)

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», (4-й Добрынинский пер., 1/9, г. Москва, 119049, Россия)

Для цитирования: Тертычный А. С., Алиева Э. И., Пачуашвили Н. В., Горячева О. А., Цветков П. М., Квирквелия М. А., Маренич Н. С. Инфантильный системный гиалиноз с поражением ЖКТ проявившийся синдромом мальабсорбции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 183–188. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-183-188

✉ Для переписки:

Алиева

Эльмира

Ибрагимовна

el-alieva@yandex.ru

Тертычный Александр Семенович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Института клинической морфологии и цифровой патологии

Алиева Эльмира Ибрагимовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением гастроэнтерологии и центра воспалительных заболеваний кишечника

Пачуашвили Нано Владимировна, ординатор Института клинической морфологии и цифровой патологии

Горячева Ольга Александровна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии

Цветков Павел Маркович, к.м.н., врач-эндоскопист отделения эндоскопии

Квирквелия Мераб Александрович, к.м.н., врач-эндоскопист отделения эндоскопии

Маренич Наталья Сергеевна, к.м.н., врач-эндоскопист отделения эндоскопии

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. VIII–IX).

Инфантильный системный гиалиноз (ИСГ) является редким аутосомно-рецессивным заболеванием соединительной ткани, вызванным мутациями в гене ANTXR2. Болезнь характеризуется прогрессирующим отложением аморфных гиалиновых масс в различных органах и тканях. К основным отличительным проявлениям ИСГ относят утолщение кожи, эритему или гиперпигментацию костных выступов, поражение внутренних органов, стойкую диарею, частые тяжелые инфекции и задержку развития. В данной статье представлен случай диагностики ИСГ у пациентки в возрасте 2 лет, ключевой особенностью приведенного нами случая является постановка диагноза на основании оценки результатов эндоскопического и патолого-анатомического исследований. Цель данной работы в повышении осведомленности и настороженности врачей разных специальностей в столь редком заболевании.

Ключевые слова: Инфантильный системный гиалиноз, ювенильный гиалиновый фиброматоз, синдром гиалинового фиброматоза

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: HMATEN



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-183-188>

Infantile systemic hyalinosis with lesions of the gastrointestinal tract manifested by malabsorption syndrome*

A. S. Tertychnyy¹, E. I. Alieva², N. V. Pachuaashvili¹, O. A. Goryacheva³, P. M. Tsvetkov³, M. A. Kvirkvelia³, N. S. Marenich³

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (8–2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia)

² Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, (20, Moskvorechye str., Moscow, 115409, Russia)

³ Morozovskaya City Children's Clinical Hospital, Moscow Health Department, (4, Dobrynunskiy lane, 1/9, Moscow, 119049, Russia)

For citation: Tertychnyy A. S., Alieva E. I., Pachuaashvili N. V., Goryacheva O. A., Tsvetkov P. M., Kvirkvelia M. A., Marenich N. S. Infantile systemic hyalinosis with lesions of the gastrointestinal tract manifested by malabsorption syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 183–188. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-183-188

✉ **Corresponding author:**

Elmira I. Alieva
el-alieva@yandex.ru

Alexander S. Tertychnyy, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of electron microscopy and immunohistochemistry of Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology; ORCID: 0000-0001-5635-6100

Elmira I. Alieva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Inflammatory Bowel Disease Center

Nano V. Pachuaashvili, Resident of Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology; Graduate student of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery; ORCID: 0000-0002-8136-0117

Olga A. Goryacheva, Candidate of Medical Sciences, Gastroenterologist in the Gastroenterology Department; ORCID: 0000-0002-1113-4616

Pavel M. Tsvetkov, Candidate of Medical Sciences, Endoscopist in the endoscopy department; ORCID: 0000-0001-6966-9309

Merab A. Kvirkvelia, Candidate of Medical Sciences, Endoscopist in the endoscopy department; ORCID: 0000-0002-3109-8114

Natalia S. Marenich, Candidate of Medical Sciences, Endoscopist in the endoscopy department; ORCID: 0000-0002-4391-9776

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. VIII–IX).

Infantile systemic hyalinosis (ISH) is a rare genetic disease, which is associated with ANTXR2 gene defect. The disease is characterized by progressive deposition of amorphous hyaline masses in various organs and tissues. The main distinguishing features of ISH include thickening of the skin, erythema or hyperpigmentation of bone prominences, damage to internal organs, persistent diarrhea, frequent severe infections and developmental delay. This article presents a case of ISH diagnosis in a patient aged 2 years, the key feature of which is the establishment of a diagnosis based on the evaluation of the results of endoscopic and morphological studies. The purpose of our work is to increase awareness and alertness of doctors of different specialties in such a rare disease.

Keywords: Infantile systemic hyalinosis, hyaline juvenile fibromatosis, syndrome of hyaline fibromatosis

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

Введение

Инфантильный системный гиалиноз (ИСГ) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание соединительной ткани, характеризующееся прогрессирующим отложением аморфных гиалиновых масс в коже, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), сердечной мышце, надпочечниках, в скелетных мышцах и других жизненно важных органах [1, 2]. ИСГ, как правило, проявляется в течение первых нескольких недель жизни в виде болезненных костных выступов с гиперпигментацией, контрактур суставов, далее развиваются жемчужные папулы (преимущественно на лице, волосистой части головы и шеи) и перианальные мясистые опухолеподобные узелки. Характерными признаками также являются гипертрофия десен и утолщение кожи,

часто отмечается остеопения, которая приводит к повышенной предрасположенности к переломам костей [3, 4]. Энтеропатия с потерей белка приводит к трудноизлечимой диарее, которая является распространенным проявлением заболевания. Больные восприимчивы к инфекционным заболеваниям, большинство пациентов умирают в младенческом возрасте по причине прогрессирующей полиорганной недостаточности [5].

В данной статье представлен случай диагностики ИСГ у пациентки в возрасте 2 лет, который имел место уже более 10 лет назад. Цель данной работы – в повышении осведомленности и настороженности врачей разных специальностей в столь редком заболевании.

Клинический случай

Пациентка П. поступила в Морозовскую ДГКБ филиал № 2 в марте 2013 года в возрасте 2 лет с жалобами на вялость, слабость, плохую прибавку массы тела, ограничение движения в суставах, изменения в области ануса (перианальные изменения? выпадение слизистой прямой кишки?). Из анамнеза было известно, что ребенок от соматически здоровой матери, 33 лет, брака троюродных сибсов, 5 беременности, протекавшей с ОРВИ в 3 триместре. Отец 33 лет, соматически здоров. Роды на 40 неделе естественные, стремительные. При рождении масса тела 3400 г, рост 52 см, оценка по Апгар 8/9. В роддоме при осмотре выявлено снижение объема движений в левой руке, выписан с диагнозом: Паралич Эрба слева.

В возрасте 1 мес. консультирована неврологом по поводу гипотонии мышц верхних конечностей, дистонии мышц нижних конечностей с тенденцией к гипертонусу, поставлен диагноз: «Натальная травма шейного отдела позвоночника, поражение плечевого сплетения с 2 сторон». В 2 мес. возрасте – формирование контрактур крупных суставов, сгибательная установка 5-х пальцев кисти с двух сторон.

С 3 мес. возраста (со слов родителей, после поездки в жаркий климат) отмечается резкое ухудшение состояния в виде слабости, вялости, ограничения движения в суставах с прогрессированием жалоб, появление кожных разрастаний в области ушных раковин, периоральной зоне, кожных высыпаний. По данным обследований: в 1 год и 4 мес. выявлена цитомегаловирусная инфекция. В 1 год и 5 мес. по данным УЗИ выявлены признаки изменений паренхимы печени, лабораторный синдром цитолита умеренной степени выраженности, синдром холестаза, УЗИ признаки нефромегалии. Ребенок консультирован генетиком, исключены муколипидозы, тирозинемия, дефекты бета-окисления, лизосомальные болезни накопления, спинальные амиотрофии.

В феврале 2013 г. находился в стационаре и выставлен диагноз: Юношеский полиартрит, серонегативный. Активность I степени. Рентгенологическая стадия I. Функциональный класс III. По поводу данного заболевания пациентка получала Метотрексат 5 мг в/м 1 р/нед. и преднизолон 0.7 мг утром 1 р/д, далее назначен препарат Этанерцепт 0,29 мл п/к 1 р/нед. На фоне применения Этанерцепта возникла диарея, лабораторные признаки колита, на основании чего был выставлен диагноз – болезнь Крона, после чего пациентка была переведена на препарат Адалimumаб. Адалimumаб применялся в течение 6 мес. совместно с метотрексатом и преднизолоном, метотрексат отменен родителями самостоятельно в сентябре 2013 г. На фоне проводимой терапии отмечена выраженная отрицательная динамика: ухудшение характера стула (разжиженный стул со слизью), снижение аппетита, вялость, слабость, чередующаяся с беспокойством, снижение массы тела, нарастание ограничения движений в суставах, множественные кожные высыпания, изменения области ануса (выпадение слизистой?), кроме того, отмечалась стойкая гипоальбуминемия, в связи

с чем ребенок был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение филиала № 2 Морозовской ДГКБ.

При поступлении состояние пациентки средней тяжести, кожные покровы смуглые, на крыльях носа, на подбородке, в области шеи отмечаются высыпания по типу везикул, участки гиперпигментации на межфаланговых суставах, пролиферативные изменения кожи и слизистых полости рта, в перианальной области – цианотичные кожные разрастания гроздевидной формы. Отмечался кашицеобразный стул с обильными примесями слизи до 6 раз в сутки с преобладанием в ночные часы. При проведении УЗИ органов брюшной полости отмечаются признаки гепатомегалии, спленомегалии, колита, увеличения размеров поджелудочной железы без структурных изменений.

Пациентка консультирована инфекционистом – заподозрено течение кандидоза, герпесвирусной, цитомегаловирусной инфекции у ребенка с гранулематозной болезнью неясной этиологии. По данным рентгеноскопии ЖКТ с сульфатом бария и ЭКГ дополнительных изменений не выявило. По результатам эхокардиография: створки не изменены (?); в полости правого предсердия визуализируется образование (тромб). Также отмечается утолщение задней стенки левого желудочка, сократительная способность удовлетворительная.

Важным этапом диагностического процесса явилось эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, в ходе которого были выявлены признаки дуоденита, реактивной гиперплазии слизистой кардиального отдела желудка, крупные лимфангиоэктазии в начальных отделах тощей кишки. По данным колоноскопии был обнаружен эрозивно-фибринозный панколит, стеноз зоны селезеночного угла.

По результатам гистологического исследования биоптатов постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки отмечаются кистозных расширения просвета лимфатических сосудов в строме ворсин. Собственная пластинка с очаговым гомогенным эозинофильным прокрашиванием. Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с обширными участками гомогенного эозинофильного прокрашивания собственной пластинки, в зоне которого покровный эпителий уплощен, местами десквамирован. Обнаруживается повышенное количество мелких капилляров, часть из которых с расширенным просветом. Просвет крипт также расширен, эпителий с дистрофическими изменениями, в отдельных крипах инфильтрирован лейкоцитами. В биоптате сигмовидной кишки отмечается значительное содержание лейкоцитов в инфильтрате собственной пластинке слизистой оболочки. Заключение: лимфангиоэктазия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Отложение эозинофильных белковых масс в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. Очаговый активный колит.

Таким образом, на основании клинических данных и характерных гистологических признаках

пациентке впервые был выставлен диагноз системного гиалиноза.

На протяжении всего периода пребывания в стационаре отмечался лейкоцитоз, тромбоцитоз, признаки гипохромной анемии, гипопротеинемия до 35.7 г/л, признаки умеренного цитолиза, снижение креатинина до 21 мкмоль/л, а также нарушения электролитного обмена. Отмечались проявления эндотоксикоза, в связи с чем пациентка была переведена в отделение реанимации, где получала инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, парентеральное питание; обеспечивалась респираторная поддержка: дотация кислорода через носовые конюли; проводилась гормональная,

антибактериальная терапия, в том числе ванкомицином; иммунокорректирующая терапия; ангиотоническая терапия; симптоматическая терапия.

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, однако состояние по основному заболеванию по-прежнему оставалось тяжелым. После выписки из стационара пациентка была госпитализирована в Университетскую клинику Дюссельдорфа, где была выявлена гетерозиготная мутация гена ANTXR2, подтверждающая диагноз системного гиалиноза.

Несмотря на проводимую терапию пациентка скончалась в возрасте 3.5 лет от бактериальных осложнений на фоне респираторной инфекции.

Обсуждение

ИСГ и ювенильный гиалиновый фиброматоз (ЮГФ) представляют собой два варианта одного заболевания, называемого синдромом гиалинового фиброматоза (СГФ) [6]. Впервые СГФ был описан McMurray и др. в 1873 г., с тех пор было зарегистрировано всего около 150 случаев данного заболевания [7]. СГФ является аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутациями в гене ANTXR2 (Anthrax Toxin Receptor-2), также известном как CMG2 (Capillary Morphogenesis Gene-2), расположенном на длинном плече 4 хромосомы (4q21.21) и кодирующем трансмембранный клеточный рецептор [6]. СГФ чаще всего встречается у арабов, японцев и индийцев, что, по всей видимости, связано с высоким уровнем кровнородственных браков среди представителей данного народа [8, 9].

Известно, что ген ANTXR2 участвует в гомеостазе внеклеточного матрикса, а также в регуляции ангиогенеза. ANTXR2/CMG2 является высококонсервативным белком, представленным в четырех различных изоформах, которые генерируются путем альтернативного сплайсинга. Внеклеточный компонент рецептора состоит из домена фон Виллебранда типа A (vWA), за которым следует иммуноглобулиноподобный домен, трансмембранный домен и, наконец, внутриклеточный цитоплазматический «хвост» [10]. Патогенез СГФ до сих пор неясен. ANTXR2/CMG2, предположительно, связывает ламинин и коллаген VI типа через мотив типичного сайта ион-зависимой адгезии металлов (MIDAS) домена vWA и передает сигнал внутрь клетки, что необходимо для лизосомальной деградации коллагена VI во внеклеточном матриксе. Мутация в гене ANTXR2 приводит к нарушению формирования базальной мембраны, повышению тканевой и сосудистой проницаемости, пропитыванию тканей периваскулярного пространства белками плазмы и адсорбции их на измененных волокнистых структурах с последующей преципитацией и образованием гиалина [2, 12, 13, 14].

Широкую фенотипическую изменчивость, наблюдаемую при СГФ, можно объяснить различными мутациями одного и того же гена. Обнаружено, что несколько мутаций в MIDAS домена vWA ассоциированы с развитием наиболее неблагоприятного фенотипа – ИСГ, что приводит к тяжелым

клиническим проявлениям и частым смертельным исходам в младенческом возрасте [10, 11]. ANTXR2 экспрессируется почти во всех органах, однако не обнаруживается в тканях головного мозга и тимуса, что соответствует нормальному когнитивному развитию больных [16].

На данный момент описано более 40 мутаций гена ANTXR2/CMG2, которые условно разделяют на четыре основных класса. Класс I состоит из мутаций домена vWA, не влияющих на сворачивание полипептидной цепи плазматической мембраны, но ухудшают связывание лиганда [10, 12]. Класс II охватывает мутации в Ig-подобном или vWA доменах, которые оказывают влияние на сворачивание и стабильность белка. Класс III содержит мутации, которые вводят преждевременный стоп-кодон, что приводит к деградации мРНК. Класс IV включает мутации, расположенные в цитозольном хвосте, которые влияют на функцию ANTXR2, но не влияют ни на уровень мРНК, ни на локализацию белков на плазматической мембране [17, 18, 19].

Клинически двумя наиболее частыми проявлениями являются подкожные узелки (85,7%) и гипертрофия десен (92,9%) [20]. К основным отличительным признакам ИСГ также относят утолщение кожи, эритему или гиперпигментацию костных выступов, поражение внутренних органов, стойкую диарею, частые тяжелые инфекции и задержку развития. Пациенты с ЮГЛ имеют тенденцию к более крупным узелкам, как правило, расположенным на коже головы. Дифференциальный диагноз СГФ включает врожденный генерализованный фиброматоз, липогранулематоз Фарбера, липоидный протеиноз, мукополисахаридоз и синдром Винчестера [21].

В 2012 г. Denadai et al. разработали 4-ступенчатую классификационную систему в зависимости от тяжести течения заболевания и выживаемости пациентов. Первая стадия является самой легкой и включает изменения кожи и гипертрофию десен. На второй стадии присутствуют изменения в суставах и костях, на третьей стадии поражаются внутренние органы. Четвертая стадия – самая тяжелая, обычно диагностируется в течение первых трех месяцев жизни, причем первым симптомом является скованность суставов, медиана выживаемости таких пациентов составляет 15 месяцев [22].

На момент постановки диагноза, в 2013 году, в отечественной литературе отсутствовали публикации, посвященные ИСГ, однако в настоящий момент подготовки данной статьи в русскоязычных источниках нам удалось обнаружить всего три случая диагностики обсуждаемого заболевания.

В первом опубликованном наблюдении (2015 г.) представлен случай диагностики ИСГ у мальчика 1 года и 3 мес., который был госпитализирован в больницу киевского института «Охматдет» в связи с развитием контрактур суставов, резкой болезненностью и ограничением движений в них, явлениями дерматита, задержкой психомоторного и речевого развития. Для верификации диагноза пациенту была проведена биопсия пораженной кожи в области спины, латеральной лодыжки левой нижней конечности. Молекулярно-генетическое исследование не проводилось [23]. В статье Трофимовой С. И. и др. (2018 г.) был приведен случай СГФ у девочки 2 лет 5 мес. Диагноз был установлен на основании типичной клинической

картины и подтвержден в результате обнаружения двух мутаций в гене ANTXR2 [24]. В последнем на сегодняшний день опубликованном отечественном наблюдении (2022 г.) описан случай диагностики ЮГФ у мальчика 6 лет. Диагноз также был установлен на основании клинических данных, результатов дополнительных исследований и подтвержден молекулярно-генетическим тестированием [25].

Ключевой особенностью приведенного нами случая является постановка диагноза на основании оценки результатов эндоскопического и патолого-анатомического исследований. Обнаруженные в биоптатах ЖКТ гистологические изменения явились пусковым звеном в верификации диагноза ИСГ, который позднее был подтвержден в ходе молекулярно-генетического тестирования.

К сожалению, на сегодняшний день не разработано специфической терапии для лечения ИСГ, данным пациентам показано паллиативное хирургическое вмешательство с целью удаления образований, а также симптоматическая терапия [20, 26].

Заключение

ИСГ является крайне редким генетическим заболеванием. Согласно мировой литературе большинство клинических случаев ИСГ зарегистрировано у жителей и выходцев из Ближнего Востока. Отец девочки, находившейся под нашим наблюдением также является иранцем. В связи с достаточно широкой миграцией населения не исключено, что случаи, которые раньше считались региональными, могут отмечаться и в Российской Федерации.

На сегодняшний день известны генетические механизмы, лежащие в основе данного заболевания,

однако многие вопросы, касающиеся диагностики и ведения таких пациентов все еще не разработаны. Вероятно, это связано с тем, что до сих пор нет четких данных о природе откладывающихся в тканях аморфных гиалиновых масс, а также с высокой летальностью пациентов в раннем детстве.

В связи с этим крайне важно заподозрить и провести молекулярно-генетическое исследование для возможности пренатального тестирования и предотвращения развития данного заболевания при последующих беременностях.

Литература | References

- Liu L., Ren F., Tan Q. Infantile Systemic Hyalinosis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(11):1306. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2713.
- Hanks S., Adams S., Douglas J. et al. Mutations in the gene encoding capillary morphogenesis protein 2 cause juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis. *Am J Hum Genet.* 2003;73:791–800. doi:10.1086/378418.
- Al-Mayouf S.M., AlMehaidib A., Bahabri S. et al. Infantile systemic hyalinosis: A fatal disorder commonly diagnosed among Arabs. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:717–20.
- Landing B.H., Nadorra R. Infantile systemic hyalinosis: report of four cases of a disease, fatal in infancy, apparently different from juvenile systemic hyalinosis. *Pediatr Pathol.* 1986;6(1):55–79. doi: 10.3109/15513818609025925.
- Urbina F., Sazunic I., Murray G. Infantile systemic hyalinosis or juvenile hyaline fibromatosis? *Pediatr Dermatol.* 2004;21:154–9. doi: 10.1111/j.0736–8046.2004.21214.x.
- Denadai R., Raposo-Amaral C.E., Bertola D. et al. Identification of 2 novel ANTXR2 mutations in patients with hyaline fibromatosis syndrome and proposal of a modified grading system. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(4):732–42. doi: 10.1002/ajmg.a.35228.
- Haidar Z., Temanni R., Chouery E. et al. Diagnosis implications of the whole genome sequencing in a large Lebanese family with hyaline fibromatosis syndrome. *BMC Genetics.* 2017; 18: 9. doi: 10.1186/s12863–017–0471–0.
- Rangel Rivera D. A., Mendoza Rojas V. C., Uribe Pérez C. J. et al. Hyaline fibromatosis syndrome: case report of two siblings. *Arch. Argent Pediatr.* 2015; 113: e264–267. doi: 10.5546/aap.2015.e264.
- Camarasa J.G., Moreno A. Juvenile hyaline fibromatosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 16: 881–883. doi: 10.1016/s0190–9622(87)80228–1.
- Deuquet J., Lausch E., Superti-Furga A. et al. The dark sides of capillary morphogenesis gene 2. *EMBO J.* 2012;31(1):3–13. doi: 10.1038/emboj.2011.442.
- Deuquet J., Lausch E., Guex N. et al. Hyaline fibromatosis syndrome inducing mutations in the ectodomain of anthrax toxin receptor 2 can be rescued by proteasome inhibitors. *EMBO Mol. Med.* 2011; 3: 208–221. doi: 10.1002/emmm.201100124.
- Dowling O., Difeo A., Ramirez M. C. et al. Mutations in capillary morphogenesis gene-2 result in the allelic disorders juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 957–966. doi: 10.1086/378781.
- Reeves C.V., Dufraigne J., Young J. A. et al. Anthrax toxin receptor 2 is expressed in murine and tumor vasculature and functions in endothelial proliferation and mor-

- phogenesis. *Oncogene*. 2010;29:789–801. doi: 10.1038/onc.2009.383.
14. Bell S.E., Mavila A., Salazar R. et al. Differential gene expression during capillary morphogenesis in 3D collagen matrices: Regulated expression of genes involved in basement membrane matrix assembly, cell cycle progression, cellular differentiation and G-protein signaling. *J Cell Sci*. 2001;114:2755–73. doi: 10.1242/jcs.114.15.2755.
 15. Tanaka K., Ebihara T., Kusubata M. et al. Abnormal collagen deposition in fibromas from patient with juvenile hyaline fibromatosis. *J Dermatol Sci*. 2009;55:197–200. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.06.005.
 16. Scobie H.M., Rainey G.J., Bradley K. A. et al. Human capillary morphogenesis protein 2 functions as an anthrax toxin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:5170–4. doi: 10.1073/pnas.0431098100.
 17. Deuquet J., Abrami L., Difeo A. et al. Systemic hyalinosis mutations in the CMG2 ectodomain leading to loss of function through retention in the endoplasmic reticulum. *Hum Mutat*. 2009;30:583–9. doi: 10.1002/humu.20872.
 18. Hatamochi A., Sasaki T., Kawaguchi T. et al. A novel point mutation in the gene encoding capillary morphogenesis protein 2 in a Japanese patient with juvenile hyaline fibromatosis. *Br J Dermatol*. 2007;157:1037–9. doi: 10.1111/j.1365–2133.2007.08147.x.
 19. Go M.Y., Chow E.M., Mogridge J. The cytoplasmic domain of anthrax toxin receptor 1 affects binding of the protective antigen. *Infect Immun*. 2009;77:52–9. doi: 10.1128/IAI.01073–08.
 20. Casas-Alba D., Martínez-Monseny A., Pino-Ramírez R.M. et al. Hyaline fibromatosis syndrome: Clinical update and phenotype-genotype correlations. *Hum Mutat*. 2018;39(12):1752–1763. doi: 10.1002/humu.23638.
 21. Shin H.T., Paller A., Hoganson G. et al. Infantile systemic hyalinosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2): S61–4. doi: 10.1016/s0190–9622(03)02798–1.
 22. Denadai R., Raposo-Amaral C.E., Bertola D. et al. Identification of 2 novel ANTXR2 mutations in patients with hyaline fibromatosis syndrome and proposal of a modified grading system. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(4):732–742. doi: 10.1002/ajmg.a.35228.
 23. Ponochevnaia Ye.V., Okhotnikova Ye.N., Zarudniaia O.F. et al. Orphan disease: infantile systemic hyalinosis. *Child health*. 2015; 4(64):111–117. (In Russ.)
Поночевная Е.В., Охотникова Е.Н., Зарудная О.Ф. и др. Орфанная патология: инфантильный системный гиалиноз. *Здоровье ребенка*. 2015; 4(64):111–117.
 24. Trofimova S.I., Agranovich O.E., Kenis V.M. et al. Hyaline fibromatosis syndrome. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 103–108. (In Russ.) doi: 10.24110/0031–403X-2018–97–2–103–108.
Трофимова С.И., Агранович О.Е., Кенис В.М., и др. Синдром гиалинового фиброматоза. *Педиатрия*. 2018; 97 (2): 103–108.
 25. Topol'nitskii O.Z., Imshenetskaya N.I., Bakshi T.A. et al. Hyaline juvenile fibromatosis: clinic, diagnostics, treatment. *Dentistry*. 2022;101(2):69–73. (In Russ.) doi: 10.17116/stomat202210102169.
Топольницкий О.З., Имшенецкая Н.И., Бакши Т.А., и др. Гиалиновый ювенильный фиброматоз: клиника, диагностика, лечение. *Стоматология*. 2022;101(2):69–73.
 26. Ruiz-Maldonado R., Durán-McKinster C., Sáez-de-Ocariz M. et al. Interferon alpha-2B in juvenile hyaline fibromatosis. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(3):478–479. doi: 10.1111/j.1365–2230.2006.02089.x.

К статье

Инфантильный системный гиалиноз с поражением ЖКТ проявившийся синдромом мальабсорбции (стр. 183–188)

To article

Infantile systemic hyalinosis with lesions of the gastrointestinal tract manifested by malabsorption syndrome (p. 183–188)

Рисунок 1. Узловатого вида сливающиеся отложения масс гиалина в перианальной области.

Figure 1. Nodular-shaped confluent deposits of hyaline masses in the perianal area.

Рисунок 2. Восходящая кишка. Возвышающиеся очаги отложения гиалина с наличием мелких полостных включений. Эндофото.

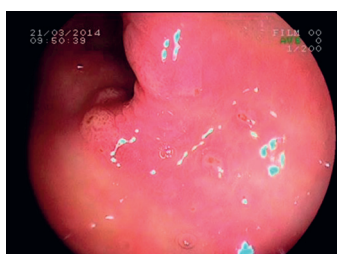
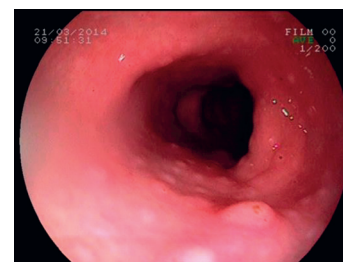
Figure 2. Ascending colon. Elevated foci of hyaline deposition with the presence of small cavitory inclusions. Endophoto.

Рисунок 3. Селезеночный изгиб ободочной кишки с участком сужения просвета.

Figure 3. Splenic flexure of the colon with an area of narrowing of the lumen.

Рисунок 4. Сигмовидная кишка.

Figure 4. Sigmoid colon.



Афтозные очаги с наличием мелких полостных включений. Эндофото.
Aphthous foci with the presence of small cavity inclusions. Endophoto.

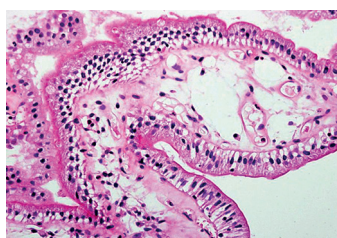
Возвышающиеся афтозные поражения, часть из которых с геморрагическим венчиком, часть с наложениями фибрина. Окружающая слизистая оболочка гиперемирована. Эндофото.
Elevated aphthous lesions, some with hemorrhagic corolla, some with fibrin deposits. Surrounding mucosa hyperemic. Endophoto.

Рисунок 5. Биоптат слизистой оболочки тонкой кишки.

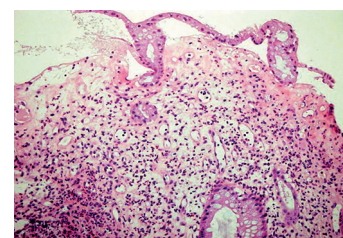
Figure 5. Biopsy of the small intestine mucosa.

Рисунок 6. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки.

Figure 6. Biopsy of the mucosa of the large intestine.



Выраженная деформация ворсины тонкой кишки, отек, очаговое гомогенное эозинофильное окрашивание (гиалиноз) собственной пластинки с практически полным отсутствием клеточного инфильтрата, расширение просвета капилляров. Ув. X400. Окраска гематоксилином и еозином.
Expressed deformation of the small intestine villi, edema, focal homogeneous eosinophilic staining (hyalinosis) of the intrinsic lamina with almost complete absence of cellular infiltrate, dilation of the capillary lumen. X400. Hematoxylin and eosin staining.v



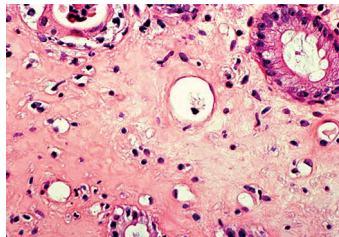
Десквамация покровного эпителия с очагами гиалиноза в субэпителиальных отделах, убыль крипт, воспалительная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки преимущественно представленная сегментно-ядерными лейкоцитами. Ув. x200. Окраска гематоксилином и еозином.
Desquamation of the covering epithelium with foci of hyalinosis in subepithelial sections, loss of crypts, inflammatory infiltration in the intrinsic lamina of the mucosa mainly represented by segmento-nuclear leukocytes. X200. Hematoxylin and eosin staining.

Рисунок 7. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки.

Figure 7. Biopsy of the mucous membrane of the large intestine.

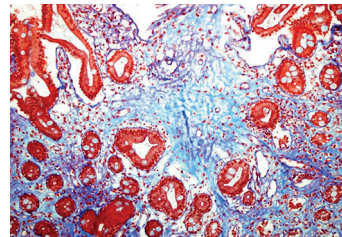
Рисунок 8. Биоптат слизистой оболочки тонкой кишки.

Figure 8. Biopsy of the small intestine mucosa.



Гиалиноз собственной пластинки слизистой оболочки (гомогенное розовое окрашивание собственной пластинки), убыль крипт, расширение просвета капилляров. Ув. X400. Окраска гематоксилином и эозином.

Hyalinosis of the lamina propria of the mucosa (homogeneous pink staining of the intrinsic lamina), loss of crypts, dilatation of capillary lumen. X400. Hematoxylin and eosin staining.



При окраске по Массону участки гиалиноза окрашиваются в сине-голубой цвет. Ув. x250. Окраска по Массону с анилиновым синим.

In Masson staining, areas of hyalinosis are stained blue. x250. Masson staining with aniline blue.