

## Primer reporte en Cuba de enteropatía congénita en penachos

### First report of congenital tufting enteropathy in Cuba

Alexander Morales Fontaine<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0233-0735>

Rosa Aloyma Charles Justiz<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0507-3447>

Odalys Peña Pérez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5117-464X>

Yaxsier de Armas Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6255-5525>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, Departamento de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Hospital Ernesto Guevara de la Serna. Las Tunas, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [alexanderm@ipk.sld.cu](mailto:alexanderm@ipk.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** La enteropatía en penacho, conocida como displasia epitelial intestinal, es una afección congénita muy poco frecuente que se presenta con diarrea refractaria en lactantes.

**Objetivo:** Describir el primer reporte en Cuba de enteropatía congénita en penachos.

**Presentación del caso:** Se presentó el primer caso de la enfermedad en Cuba a partir de los hallazgos histopatológicos y se describieron los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos abordados.

**Conclusiones:** La enteropatía en penachos supone un reto diagnóstico al no exhibir un cortejo clínico patognomónico. La concomitancia de diarrea crónica con los trastornos malformativos debe hacer saltar las alarmas y orientar el pensamiento clínico y la metodología diagnóstica hacia posibles trastornos genéticos.

**Palabras clave:** enteropatía; penacho; diarrea refractaria; lactantes; Cuba.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Tufting enteropathy, also known as intestinal epithelial dysplasia, is a very infrequent congenital disorder presenting as refractory diarrhea in infants.

**Objective:** Describe the first report of congenital tufting enteropathy in Cuba.

**Case presentation:** A presentation is provided of the first case of the disease in Cuba based on histopathological findings and accompanied by a description of the clinical, diagnostic and therapeutic aspects addressed.

**Conclusions:** Tufted enteropathy poses a diagnostic challenge as it does not exhibit a pathognomonic clinical courtship. The concomitance of chronic diarrhea with malformation disorders should set off alarms and guide clinical thinking and diagnostic methodology towards possible genetic disorders.

**Key words:** enteropathy; tuft; refractory diarrhea; infants; Cuba.

Recibido: 16/12/2020

Aceptado: 15/02/2021

## **Introducción**

La diarrea refractaria o intratable del neonato constituye uno de los retos que se le presenta a la asistencia pediátrica debido a las variadas etiologías y a las complejidades de su manejo. Se presenta con deposiciones frecuentes, de consistencia blanda y de más de dos semanas de duración, que evolucionan de manera refractaria a los tratamientos habituales.<sup>(1)</sup>

Solo el 1 % de los pacientes hospitalizados por diarrea prolongada evolucionan de manera refractaria y se cree que esta condición clínica se relaciona con profundas modificaciones en la función intestinal, muchas veces independientes de la causa inicial y del tratamiento efectuado. Gran parte de los casos permanecen sin diagnóstico y la tasa de mortalidad es elevada.<sup>(2)</sup>

Una de las causas de diarrea refractaria es la enteropatía en penacho, conocida como displasia intestinal. Es una condición patológica del intestino extremadamente rara, pero cuando se presenta evoluciona de manera desfavorable en la mayoría de los pacientes.<sup>(3)</sup>

El objetivo del presente trabajo es describir el primer reporte en Cuba de enteropatía congénita en penachos, con el fin de llamar la atención de los pediatras y neonatólogos sobre la importancia de estimar este padecimiento en el diagnóstico diferencial de la diarrea refractaria en el lactante y desarrollar un mejor manejo de los casos sospechosos.

## Presentación de caso

Paciente nacido vivo, a las 40,2 semanas, con los siguientes antecedentes: tiempo de ruptura de membranas al nacer, líquido amniótico claro, presentación cefálica, parto distócico por cesárea anterior, Apgar 9/9, peso al nacer 3250 gramos, sin antecedentes patológicos personales, serología VDRL no reactiva, grupo sanguíneo O y factor Rh+. No se recogieron los antecedentes prenatales.

Se trasladó de la sala de puerperio al servicio de Neonatología por presentar un vómito, con abdomen distendido y posición en opistótonos. Se realizó perfil de sepsis, con resultado negativo, ultrasonido y radiología de abdomen simple y de pie en los que se observaron edemas interasas. Se inició tratamiento antimicrobiano con cefotaxima, amikacina y metronidazol.

Se decidió realizar tacto rectal con salida de tapón de meconio de 3 cm, no se descartó enfermedad de Hirschprung o megacolon íleomeconial. A las 60 horas de vida presentó aumento de la distensión abdominal y a pesar de no encontrarse obstruido, necesitó estimulación para defecar.

A los cuatro días de nacido se admitió en el Servicio de Cirugía Neonatal para continuar estudios, a pesar de que comenzó a defecar espontáneamente. A los 12 días de edad se trasladó al Hospital Pediátrico Provincial Mártires de Las Tunas, por desarrollar cuadro diarreico con deshidratación severa, necesitando ventilación. Se instauró terapia antimicrobiana con ceftriaxona y vancomicina, manteniéndose bajo ventilación sin controlar cuadro diarreico y no toleró la vía oral. Se realizó hemocultivo en el cual se aisló *Staphylococcus aureus*, resistente a la vancomicina, con la cual cumplió seis días y se inició tratamiento con linezolid y meropenem. A los 23 días de edad se retiró la ventilación, solo para ser reinstituída poco después debido a la aparición de abundantes secreciones respiratorias espesas y blanquecinas, con elementos de atelectasia. Las deposiciones diarreicas continuaron, con presencia de flemas, fluctuando en intensidad de un día a otro. En los cultivos de las secreciones respiratorias se aisló *Escherichia coli*.

Con este cuadro complejo, a los 38 días de edad el paciente se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Se discutió el caso en colectivo por neonatólogos, pediatras intensivistas, genetistas clínicos, neurólogos, grupo de fibrosis quística, gastroenterólogos y cirujanos pediatras, coincidiendo todos en la presencia de signos de daño cerebral de causa prenatal, por lo que se ordenaron estudios metabólicos, citogenéticos y de electrolitos en sudor. Además, se administraron probióticos, a fin de recuperar la flora intestinal tan dañada por la terapia antimicrobiana. Debido a las intensas diarreas y al estado séptico severo el paciente desarrolló una desnutrición proteico-energética importante.

En el examen físico se encontraron:

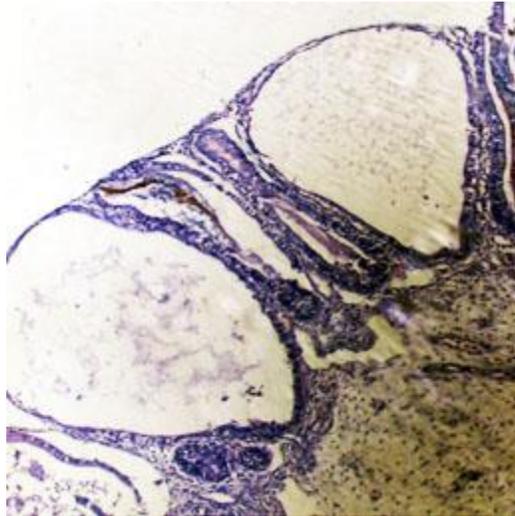
- Mucosas húmedas y normocoloreadas
- Tejido celular subcutáneo: edema blando de fácil *godet* en el dorso de miembros inferiores
- Piel rosada pálida con úlceras en occipucio y sacras, con herida en región inguinal izquierda debida a venodisección abierta limpia
- Respiratorio: polipnea con ruidos transmitidos, murmullo vesicular rudo con subcrepitanes. Tiraje intercostal de dos puntos, frecuencia respiratoria 70 respiraciones por minuto
- Cardiovascular: ruidos rítmicos de buen tono e intensidad, con soplo sistólico II/VI aórtico, frecuencia cardiaca de 146 latidos por minuto. Llenado capilar de dos segundos y pulsos presentes en todos los miembros
- Abdomen blando, depresible, distendido, con ruidos hidroaéreos presentes y normales, sin visceromegalia. Se reportó además presencia de rectorragia
- Sistema nervioso: fontanelas amplias y suturas diastásicas, con respuesta a los estímulos

El paciente se deterioró, presentó hemodinamia insuficiente, con aminas vasoactivas, oxígeno suplementario, estando hipotenso y bradicárdico. Se transfundió en varias ocasiones y se repuso volumen, pero a los 41 días de edad cayó en parada cardiorrespiratoria que no se logró revertir y falleció.

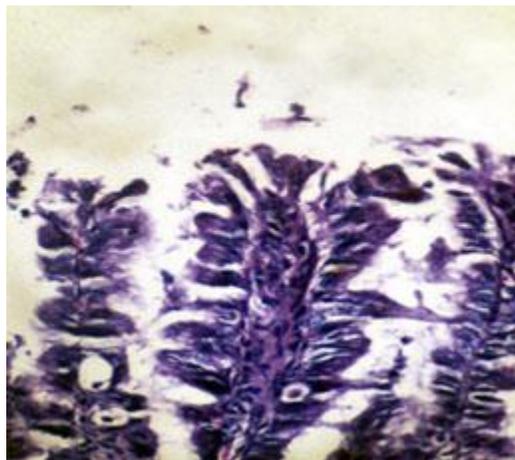
Se realizó la autopsia y el material se fijó en formalina al 10 %. Se procesó con los métodos de rutina y se realizaron coloraciones con técnicas de hematoxilina-eosina. El informe de la autopsia describe:

- Hábito externo: cadáver de lactante de 41 días de nacido, masculino constitucionalmente microsplácnico, en estado de conservación, que impresiona desnutrición severa
- Cabello ralo, normoimplantado, se observa úlcera por presión incipiente en occipucio
- Macizo facial con acentuación de las eminencias óseas, cuello delgado
- Tórax con acentuación del relieve de las costillas. Se observaron algunas hemorragias petequiales en hemitórax derecho. Abdomen globuloso, extremidades con múltiples punturas y hematomas recientes. Marcada reducción del panículo adiposo. Cavidades esplácnicas con órganos *in situ*, libres de líquidos patológicos
- Hallazgos anatomopatológicos macroscópicos:
  - Pulmones rojo-violáceos, pesados y tumefactos (distress), cisuritis interlobar, pleuritis fibrinosa, focos hemorrágicos hacia lóbulo inferior de pulmón izquierdo, traqueobronquitis aguda supurada
  - Corazón: hemopericardio y discreta dilatación de ventrículo izquierdo
  - Aparato digestivo: esofagitis aguda, impregnación biliar de la mucosa gastroduodenal, hepatosplenitis reactiva, hígado de aspecto colestásico, íleon con molde hemorrágico, con mucosa edematosa y congestiva, con dilatación moderada y aspecto atenuado de la mucosa, colon con haustras atenuadas y mucosa congestiva
  - Riñones: palidez de las pirámides de Malpighi. Riñón izquierdo de mayor tamaño con doble emergencia del sistema excretor. Riñón derecho con hidronefrosis ligera, con área de constricción ureteral a 4 cm de la pelvis y atrofia cortical moderada
- Hallazgos histopatológicos:
  - Pulmones: elementos de edema pulmonar de permeabilidad, dados por membranas hialinas adosadas a la pared septal, con áreas de engrosamiento de los tabiques alveolares con hiper celularidad intersticial
  - Bronconeumonía multifocal bilateral, con colonias bacterianas basófilas en las luces bronquiolares y presencia de numerosos macrófagos alveolares
  - Tromboembolismo pulmonar séptico de ramas finas
  - Hemorragias pulmonares difusas bilaterales
  - Aparato digestivo: acantosis del epitelio esofágico con congestión aguda.
  - Yeyuno e íleon con atrofia vellositaria grado IV parcelar con distorsión arquitectural, formación de penachos epiteliales, más prominentes en las puntas vellositarias, como agregados de enterocitos displásicos con redondeamiento de la membrana apical, que ofreció la apariencia de desprendimiento enterocítico. Hiperplasia de las criptas con formación de penachos hacia la luz y dilatación pseudoquistica de algunas de ellas. Reducción de la densidad celular del tejido linfoide submucoso y del infiltrado de la lámina propia de la mucosa con importante depleción de la población de células plasmáticas (Figs. 1 y 2)

- Páncreas: dentro de límites histológicos
- Hígado: esteatosis hepática macrovesicular, colestasis canalicular y sinusoidal, necrosis hepatocitaria multifocal con escasos neutrófilos
- Bazo: depleción marcada de los manguitos periarteriolares, observándose algunas arteriolas peniciliares desnudas (disreactividad inmunológica)
- Riñones: elementos de necrosis tubular aguda
- Glándulas suprarrenales: depleción lipídica cortical
- Encéfalo: edema cerebral severo



**Fig. 1** - Micrografía de fragmento de mucosa duodenal teñido con hematoxilina y eosina (H/E), muestra atrofia vellositaria subtotal (enteropatía grado 4) con marcada dilatación pseudoquística de las criptas de Lieberkhün.

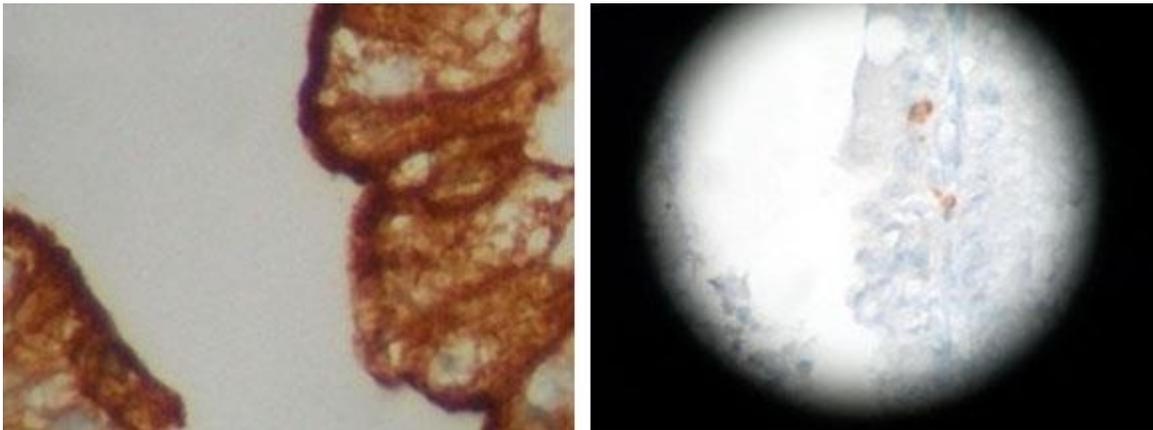


**Fig. 2** - Micrografía de fragmento de mucosa duodenal teñida con H/E en la que se observan vellosidades con penachos epiteliales prominentes, con aglomeración apical de enterocitos displásicos.

Los hallazgos histopatológicos (con coloración rutinaria de hematoxilina y eosina) de yeyuno e íleon, fueron consistentes con el diagnóstico de enteropatía congénita en penachos (Fig. 1).

Se decidió realizar análisis inmunofenotípico, se enviaron las muestras de tejido fijado en formol y embebido en parafina al Centro Nacional de Referencia en Anatomía Patológica en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Se determinó CD10, CEA, CD4, CD8 y CD3.

Los especímenes de yeyuno sometidos al estudio inmunohistoquímico exhibieron inmunorreactividad para CEA y CD10, con patrón de tinción lineal ininterrumpida de la membrana apical de los enterocitos, corroborando el diagnóstico en cuestión. Los marcadores CD3, CD4 y CD8 permitieron evaluar las características de la población linfocítica, deplecionada y de predominio T (Fig. 3).



**A.** Inmunotinción con CEA (antígeno carcinoembrionario) que exhibe patrón de tinción lineal ininterrumpida de la membrana apical de los enterocitos | **B.** Depleción linfocitaria, en la micrografía solo se advierten 2 linfocitos TCD4+ con migración transepitelial.

**Fig. 3** - Micrografía de fragmento de mucosa duodenal.

## Discusión

La enteropatía en penachos fue descrita por *Reifen* y otros en el año 1994.<sup>(1,3)</sup> En Europa se estima que la incidencia es de 1 en 50 000 a 100 000 nacidos vivos. La enfermedad se identifica como trastorno mendeliano con patrón de herencia autosómico recesivo. Aunque no exclusivamente, se reporta en poblaciones con tendencia a la endogamia y a matrimonios consanguíneos.<sup>(1,4)</sup>

Desde el punto de vista clínico, se presenta en el periodo neonatal, con un cuadro diarreico lo suficientemente severo como para requerir soporte nutricional, especialmente de tipo parenteral. La diarrea suele persistir en forma leve, a pesar del reposo intestinal. Cuando es masiva puede llevar a la deshidratación y a disturbios hidroelectrolíticos de forma rápida, con la consecuente descompensación hemodinámica.<sup>(1,5)</sup> Características descritas en el presente caso.

Este padecimiento presenta heterogeneidad clínica e histológica y puede asociarse, entre otras alteraciones, con malformaciones como rasgos dismórficos faciales, micrognatia y ano imperforado.<sup>(6)</sup> Aunque no está totalmente esclarecida su base molecular, existen evidencias de su relación con anomalías del desarrollo de la membrana basal, como depósitos débiles e irregulares de laminina en la interfase entre la lámina propia y el epitelio y de heparán sulfato como depósitos laminares.<sup>(1,7,8,9)</sup>

Además, se describen cambios ultraestructurales en los desmosomas, como disrupción y contactos mediados por integrinas, sugiriendo una analogía fisiopatológica con la epidermolísis bullosa cutánea. También se observa una distribución anormal de  $\alpha 1\beta 2$  integrinas, sugiriendo que los cambios podrían resultar de una interacción anormal entre las células o entre la célula y la matriz.<sup>(1)</sup> Muchos de los casos permanecen sin diagnóstico y la tasa de mortalidad es elevada.<sup>(1,7)</sup>

El diagnóstico es histológico, por lo que se necesita una biopsia duodenal. En esta se evalúa de forma protocolizada la relación vellosidad/cripta, la presencia de hiperplasia de las criptas, el componente inflamatorio de la lámina propia e intraepitelial, considerando el tipo de células presentes como linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos.<sup>(2,5,7)</sup>

Los hallazgos característicos de la afección consisten en la presencia de proyecciones irregulares en forma de penachos epiteliales, con discohesividad enterocítica, dilatación pseudoquistica de las criptas, con grados variables de atrofia vellositaria (atrofia parcial leve a subtotal) y un patrón de tinción lineal de la membrana apical de los enterocitos con coloraciones histoquímicas como el ácido Peryódico de Schiff e inmunohistoquímicas como CEA y CD10.<sup>(1,2,10)</sup>

El diagnóstico diferencial se realiza con el resto de las enfermedades que se presentan con diarrea refractaria neonatal y atrofia intestinal, especialmente, la de inclusión de microvellosidades y la enteropatía autoinmune. En la primera, la tinción membranosa es discontinua y, mediante el análisis ultraestructural, se revela una marcada vesiculación subapical. En la enteropatía autoinmune se verifica una severa inflamación

destruccion con marcada atrofia vellosa y críptica, numerosos focos de apoptosis con satelitosis linfocítica hacia la base de las criptas<sup>(1,7)</sup>

Puede requerirse la repetición de las biopsias, demorando el diagnóstico debido a que la presencia de los penachos parece variar con el tiempo y distribuirse en forma de parche.<sup>(2)</sup> Para el manejo de la afección se requiere del empleo de medidas especiales de soporte hidroelectrolítico y nutricional para el sostén homeostático del neonato. La alimentación enteral continúa con fórmulas hidrolizadas de proteínas o aminoácidos que, por periodos prolongados, empeoran la diarrea, por lo que la mayoría de las veces se utiliza nutrición parenteral. En algunos casos se precisa de trasplante intestinal, indicación que se debate al considerar los riesgos de trombosis y sepsis de la nutrición parenteral prolongada.<sup>(11)</sup>

Los primeros estudios moleculares realizados en enteropatía en penachos relacionaba al gen EpCAM (codifica para molécula de adhesión de células epiteliales) como causa de la enfermedad.<sup>(12,13,14)</sup> Recientemente, se identificaron 42 mutaciones diferentes de EpCAM. Estas mutaciones conducen a deleciones en los cromosomas, empalmes defectuosos, cambios de marco de lectura, truncamientos y mutaciones silentes.<sup>(15,16)</sup> Está descrito que pacientes con mutaciones de cambio de marco de lectura o truncamiento en el gen EpCAM (c.499dupC) producen genotipos con efectos más graves de la enfermedad.<sup>(17)</sup> Es válido destacar que, cuando el gen EpCAM se encuentra mutado o truncado, la proteína resultante disminuye en abundancia y se encuentra mal localizada en la célula.<sup>(18)</sup>

Más recientemente, se constató que mutaciones del inhibidor de la serina peptidasa Kunitz tipo 2 (SPINT2) también están involucradas con la ocurrencia de la enfermedad.<sup>(6,19)</sup> Varios modelos con mutaciones SPINT2 mostraron evidencia de un síndrome similar a la enteropatía congénita y alteración de la homeostasis intestinal.<sup>(2,19)</sup> Dichos mutantes provocan la disminución/pérdida de EpCAM a través de la actividad matriptasa, que finalmente conduce a la aparición de la enfermedad. No obstante, la mayoría de los pacientes con enteropatía en penachos poseen mutaciones en el gen EpCAM. Una revisión reciente sugiere que el 74 % de los pacientes con la enfermedad portan mutaciones en EpCAM, mientras que el 26 % tienen mutaciones en SPINT2.<sup>(2)</sup> Estos hallazgos permitirán aumentar el conocimiento sobre las bases moleculares de la enteropatía en penachos.<sup>(19)</sup>

El caso que se presenta tuvo características clínicas e histopatológicas congruentes con lo que se describe en la literatura internacional, con diagnóstico tardío y evolución letal. Además, es el primer reporte en Cuba a partir de hallazgos histopatológicos, con lo cual se llama la atención hacia la presencia del genotipo mórbido del padecimiento. Desafortunadamente, el diagnóstico molecular de la enfermedad no estuvo a nuestro alcance.

En resumen, la enteropatía en penachos supone un reto diagnóstico al no exhibir un cortejo clínico patognomónico. La concomitancia de diarrea crónica con los trastornos malformativos debe hacer saltar las alarmas y orientar el pensamiento clínico y la metodología diagnóstica hacia posibles trastornos genéticos, en los que se requiere

biopsia intestinal oportuna con mapeo amplio, para el diagnóstico temprano y conducta más favorable.

## Referencias bibliográficas

1. Changzhou C, Chen Y, Chen X, Ji F. Tufting Enteropathy: A Review of Clinical and Histological Presentation, Etiology, Management, and Outcome. *Gastroenterol Res Pract.* 2020;2020:5608069. DOI: [10.1155/2020/5608069](https://doi.org/10.1155/2020/5608069)
2. Das B, Sivagnanam M. Congenital Tufting Enteropathy: Biology, Pathogenesis and Mechanisms. *J Clin Med.* 2020;10(1):19. DOI: [10.3390/jcm10010019](https://doi.org/10.3390/jcm10010019)
3. Kawaguchi M, Yamamoto K, Takeda N, Fukushima T, Yamashita F, Sato K, *et al.* Hepatocyte growth factor activator inhibitor-2 stabilizes Epcam and maintains epithelial organization in the mouse intestine. *Commun Biol.* 2019;2:11. DOI: [10.1038/s42003-018-0255-8](https://doi.org/10.1038/s42003-018-0255-8)
4. Hassan K, Sher G, Hamid E, Hazima KA, Abdelrahman H, Mudahka FA, *et al.* Outcome associated with EPCAM founder mutation c.499dup in Qatar. *Eur J Med Genet.* 2020;63(10):104023. DOI: [10.1016/j.ejmg.2020.104023](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104023)
5. Haas K, Martin B, Martín M, Kerner J. Intractable diarrhea in two brothers: late diagnosis of tufting enteropathy in adolescence. *Dig Dis Sci.* 2016;61(2):381-3.
6. Hirabayashi KE, Moore AT, Mendelsohn BA, Taft RJ, Chawla A, Perry D, *et al.* Congenital sodium diarrhea and chorioretinal coloboma with optic disc coloboma in a patient with biallelic SPINT2 mutations, including p.(Tyr163Cys). *Am J Med Genet A.* 2018;176(4):997-1000. DOI: [10.1002/ajmg.a.38637](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38637)
7. Goulet O, Salomon J, Ruemmele F, de Serres NPM, Brousse N. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:20. DOI: [10.1186/1750-1172-2-20](https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-20)
8. Tang W, Huang T, Xu Z, Huang Y. Novel mutations in EPCAM cause congenital tufting enteropathy. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(1):1-6. DOI: [10.1097/MCG.0000000000000739](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000739)
9. Overeem AW, Posovszky C, Rings EHMM, Giepmans BNG, van IJzendoorn SCD. The role of enterocyte defects in the pathogenesis of congenital diarrheal disorders. *Dis Model Mech.* 2016;9(1):1-12. DOI: [10.1242/dmm.022269](https://doi.org/10.1242/dmm.022269)
10. Martin BA, Kerner JA, Hazard FK, Longacre TA. Evaluation of intestinal biopsies for pediatric enteropathy: a proposed immunohistochemical panel approach. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(10):1387-95. DOI: [10.1097/PAS.0000000000000314](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000314)

11. Ashworth I, Wilson A, Aquilina S, Parascandalo R, Mercieca V, Gerada J, *et al.* Reversal of Intestinal Failure in Children With Tufting Enteropathy Supported With Parenteral Nutrition at Home. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(6):967-71. DOI: [10.1097/MPG.0000000000001894](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001894)
12. Tan QK, Cardona DM, Rehder CW, McDonald MT. Identification of EPCAM mutation: clinical use of microarray. *Clin Case Rep.* 2017;5(6):980-5. DOI: [10.1002/ccr3.914](https://doi.org/10.1002/ccr3.914)
13. AlMahamed S, Hammo A. New mutations of EpCAM gene for tufting enteropathy in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(2):123-6. DOI: [10.4103/1319-3767.203359](https://doi.org/10.4103/1319-3767.203359)
14. Mashhadi SMY, Kazemimanesh M, Arashkia A, Azadmanesh K, Meshkat Z, Golichenari B, *et al.* Shedding light on the EpCAM: An overview. *J Cell Physiol.* 2019;234(8):12569-80. DOI: [10.1002/jcp.28132](https://doi.org/10.1002/jcp.28132)
15. Huang L, Yang Y, Yang F, Liu S, Zhu Z, Lei Z, *et al.* Functions of EpCAM in physiological processes and diseases (Review). *Int J Mol Med.* 2018;42(4):1771-85. DOI: [10.3892/ijmm.2018.3764](https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3764)
16. Zhou YQ, Wu GS, Kong YM, Zhang XY, Wang CL. New mutation in EPCAM for congenital tufting enteropathy: A case report *World J Clin Cases.* 2020;8(20):4975-80. DOI: [10.12998/wjcc.v8.i20.4975](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i20.4975)
17. Pathak SJ, Mueller JL, Okamoto K, Das B, Hertecant J, Greenhalgh L, *et al.* EPCAM mutation update: Variants associated with congenital tufting enteropathy and Lynch syndrome. *Hum. Mutat.* 2019;40(2):142-61. DOI: [10.1002/humu.23688](https://doi.org/10.1002/humu.23688)
18. Nakato G, Morimura S, Lu M, Feng X, Wu C, Udey MC. Amelioration of Congenital Tufting Enteropathy in EpCAM (TROP1)-Deficient Mice via Heterotopic Expression of TROP2 in Intestinal Epithelial Cells. *Cells.* 2020;9(8):1847. DOI: [10.3390/cells9081847](https://doi.org/10.3390/cells9081847)
19. Holt-Danborg L, Vodopiutz J, Nonboe AW, De Laffolie J, Skovbjerg S, Wolters VM, *et al.* SPINT2 (HAI-2) missense variants identified in congenital sodium diarrhea/tufting enteropathy affect the ability of HAI-2 to inhibit prostaticin but not matriptase. *Hum Mol Genet.* 2019;28(5):828-41. DOI: [10.1093/hmg/ddy394](https://doi.org/10.1093/hmg/ddy394)

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Contribuciones de los autores

*Alexander Morales Fontaine y Yaxsier de Armas Rodríguez: conceptualización*

*Rosa Aloyma Charles Justiz y Odalys Peña Pérez: realizaron los experimentos y recolección de datos/evidencia (investigación)*

*Alexander Morales Fontaine y Yaxsier de Armas Rodríguez: validación*

*Alexander Morales Fontaine, Rosa Aloyma Charles Justiz y Odalys Peña Pérez: visualización, redacción del borrador original*

Todos los autores participaron en la redacción (revisión y edición) del artículo.