

## СИНДРОМ МИКРОЦЕФАЛИИ В СОЧЕТАНИИ С КАПИЛЛЯРНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ

О. А. Шагина , Н. А. Семенова, Л. А. Бессонова, Е. А. Ларшина, Н. С. Бескоровайный, Е. Ю. Захарова, О. П. Рыжкова, А. В. Поляков

Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова, Москва, Россия

Синдром микроцефалии в сочетании с капиллярными мальформациями (MICCAP) (OMIM #614261) — тяжелое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, причиной которого являются мутации гена *STAMBP*. На сегодняшний день в мировой литературе описано менее 20 случаев данного синдрома. В работе представлены три новых случая редкого синдрома MICCAP: на основании клинико-генеалогического анализа, методов биохимического исследования, анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, прямого автоматического секвенирования по Сенгеру установлена причина болезни у трех больных из двух неродственных семей. У двух братьев выявлен вероятно-патогенный вариант гена *STAMBP* с.188A>G (p.Tyr63Cys) в гомозиготном состоянии. У девочки из второй семьи причиной клинического фенотипа явилось сочетание двух наследственных заболеваний: галактоземии, обусловленной патогенными вариантами с.563A>G и с.855G>T гена *GALT* в компаунд-гетерозиготном состоянии и MICCAP, обусловленного вариантами с.204-5C>G и с.668\_669delCA гена *STAMBP*, один из которых возник *de novo*. Оценены частота синдрома микроцефалии в сочетании с капиллярными мальформациями в России — один случай на 120 000 человек (ДИ: 1/356 724–1/62 691) и частота носительства данного синдрома — один случай на 173 человека. Исследование гена *STAMBP* позволяет быстро найти молекулярно-генетическую причину синдрома MICCAP. При выборе тактики диагностики и терапии в каждом конкретном случае необходимо учитывать возможность сочетания у одного больного двух редких наследственных патологий.

**Ключевые слова:** микроцефалия, гемангиома, капиллярная мальформация, *STAMBP*, галактоземия, *GALT*

**Вклад авторов:** О. А. Шагина — дизайн исследования, молекулярно-генетический анализ, оценка частот, статистическая обработка; Н. А. Семенова, Л. А. Бессонова — клиническое обследование и медико-генетическое консультирование семей больных; Е. А. Ларшина — биохимическое исследование, анализ гена *GALT*; Н. С. Бескоровайный — обработка массива экзомных данных; Е. Ю. Захарова — биохимическое исследование, расчет частоты болезни; О. П. Рыжкова — анализ патогенности вариантов, экзомное секвенирование; А. В. Поляков — выбор праймеров для молекулярно-генетического анализа.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом Медико-генетического научного центра имени Н. П. Бочкова (протокол номер 5/8 от 12 ноября 2018 г.). Все пациенты или их законные представители подписали добровольное информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований, публикацию клинических, молекулярно-генетических данных, включая фото- и видеоматериалы, с сохранением анонимности.

 **Для корреспонденции:** Ольга Анатольевна Шагина  
ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522; schagina@dnalab.ru, schagina\_o@mail.ru

**Статья получена:** 18.05.2020 **Статья принята к печати:** 03.06.2020 **Опубликована онлайн:** 18.06.2020

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2020.033

## MICROCEPHALY-CAPILLARY MALFORMATION SYNDROME

Shchagina OA , Semenova NA, Bessonova LA, Larshina EA, Beskorovainiy NS, Zakharova EYu, Ryzhkova OP, Poliakov AV

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Microcephaly-capillary malformation syndrome (MICCAP: OMIM 614261) is a severe monogenic disorder inherited in an autosomal recessive manner caused by mutations in the *STAMBP* gene. There are less than 20 published cases of the syndrome to date. The paper reports three new cases of rare MICCAP syndrome. The cause of the disorder was confirmed in three affected individuals from two unrelated families by pedigree analysis, biochemical analysis, RFLP analysis and automated Sanger sequencing. The two brothers were homozygous for the potentially pathogenic *STAMBP* gene variant c.188A>G (p.Tyr63Cys). Clinical phenotype of the girl from the second family resulted from the combination of two genetic disorders: galactosemia caused by the compound heterozygosity for the pathogenic *GALT* gene variants (c.563A>G and c.855G>T), and MICCAP caused by the *STAMBP* gene variants (c.204-5C>G and c.668\_669delCA), one of which originated *de novo*. The prevalence of microcephaly-capillary malformation syndrome in Russia is evaluated, it is one per 120,000 people (CI: 1/356 724–1/62 691). The carrier frequency is one per 173 people. The target *STAMBP* gene analysis makes the genetic confirmation of the MICCAP syndrome quicker. When determining the tactics of diagnosis and therapy in each particular case, the possibility of combination of two rare genetic disorders in one patient should be considered.

**Keywords:** microcephaly, hemangioma, capillary malformation, *STAMBP*, galactosemia, *GALT*

**Author contribution:** Shchagina OA — study design, molecular genetic analysis, frequency estimation, statistical analysis; Semenova NA, Bessonova LA — clinical examination and genetic counseling of the patients' families; Larshina EA — biochemical assays, *GALT* gene analysis; Beskorovainiy NS — exome sequencing data processing; Zakharova EYu — biochemical analysis, prevalence calculation; Ryzhkova OP — pathogenicity analysis of genetic variants, exome sequencing; Poliakov AV — selection of primers for molecular genetic analysis.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol № 5/8 dated November 12, 2018). The informed consent to molecular genetic testing, and anonymity-preserving clinical and molecular genetics data publishing (including photos and videos) was submitted by all participants or their legal representatives.

 **Correspondence should be addressed:** Olga A. Shchagina  
Moskvorechye, 1, Moscow, 115522; schagina@dnalab.ru, schagina\_o@mail.ru

**Received:** 18.05.2020 **Accepted:** 03.06.2020 **Published online:** 18.06.2020

**DOI:** 10.24075/brsmu.2020.033

Синдром микроцефалии в сочетании с капиллярными мальформациями (MICCAP: OMIM #614261, микроцефалия–гемангиом) — тяжелое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. У пациентов

наблюдаются прогрессирующая микроцефалия, глубокая умственная отсталость, ранняя фармакорезистентная эпилепсия и сосудистые мальформации на коже, связанные с аномальным развитием капилляров. Кроме

того, для ряда больных характерны дисморфичные черты лица, гипоплазия дистальных фаланг пальцев, а также врожденные пороки сердца [1, 2].

Причиной синдрома являются мутации гена *STAMBP*. Белок *STAMBP* участвует в регуляции эндосомной сортировки убиквитинированных белков и их транспорте из эндосом в лизосомы. Эндосомная сортировка — это высокодинамичный процесс, имеющий фундаментальное значение для поддержания гомеостаза белков посредством активной регуляции рецептор-опосредованной трансдукции сигналов и обеспечения аутофагии [3]. Нарушение эндосомной сортировки приводит к внутриклеточному накоплению убиквитинированных белков [4, 5]. Белковые агрегаты вызывают повреждения клеток головного мозга [6]. В то же время в клеточных линиях больных с мутациями гена *STAMBP* было выявлено повышенное количество GTP-связанного RAS-белка (активная форма RAS), что свидетельствует о вовлечении белка *STAMBP* в сигнальный путь RAS-МАРК [1]. Известно, что капиллярные мальформации служат характерным признаком различных расопатий, поскольку мутации в генах этой сети приводят к врожденным аномалиям развития капилляров [7].

На сегодняшний день описано менее 20 больных с синдромом *MICCAP*. У всех выявлены различные типы мутаций гена *STAMBP* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии [1, 8, 9]. В России описаны два случая данного синдрома: девочка — компаунд-гетерозигота по вариантам с.204-5C>G и с.273delA [10] и мальчик, причиной болезни которого стал вариант с.188A>G (p.Tyr63Cys) гена *STAMBP* в гомозиготном состоянии [11].

Целью работы было представить результаты клинического и молекулярно-генетического обследований трех больных с синдромом *MICCAP* из двух семей, не состоящих в родстве.

### Описание клинических случаев

Материалом для исследования послужили образцы ДНК больных и их родственников из двух неродственных семей ST1 и ST5, обратившихся в Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова за консультацией.

Поиск мутаций в гене *STAMBP* (NM\_201647.3) проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру с праймеров, фланкирующих все экзоны гена. Для пробанда из семьи ST5 был определен уровень активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы и проведен поиск частых мутаций с.563A>G (p.Gln188Arg), с.855G>T (p.Lys285Asn) и полиморфного варианта Дуарте с.940A>G (p.N314D) в гене *GALT* (MIM 606999; RefSeq:NM\_000155.3) методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

В качестве контроля использовали результаты секвенирования 1036 экзонов (2072 хромосомы) больных, не связанных родством, проживающих в России, с различной наследственной патологией, отличной от синдрома *MICCAP*. Исследование выполняли на IlluminaNextSeq 500 (Illumina; США) с использованием наборов IlluminaTruSeq® ExomeKit (Illumina; США) и IDT xGen® (IDT; США) для пробоподготовки.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MS Excel 2016 (Microsoft Corporation; США).

**Семья ST1.** Пробанд — больной мальчик ST1.1, ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне затяжного

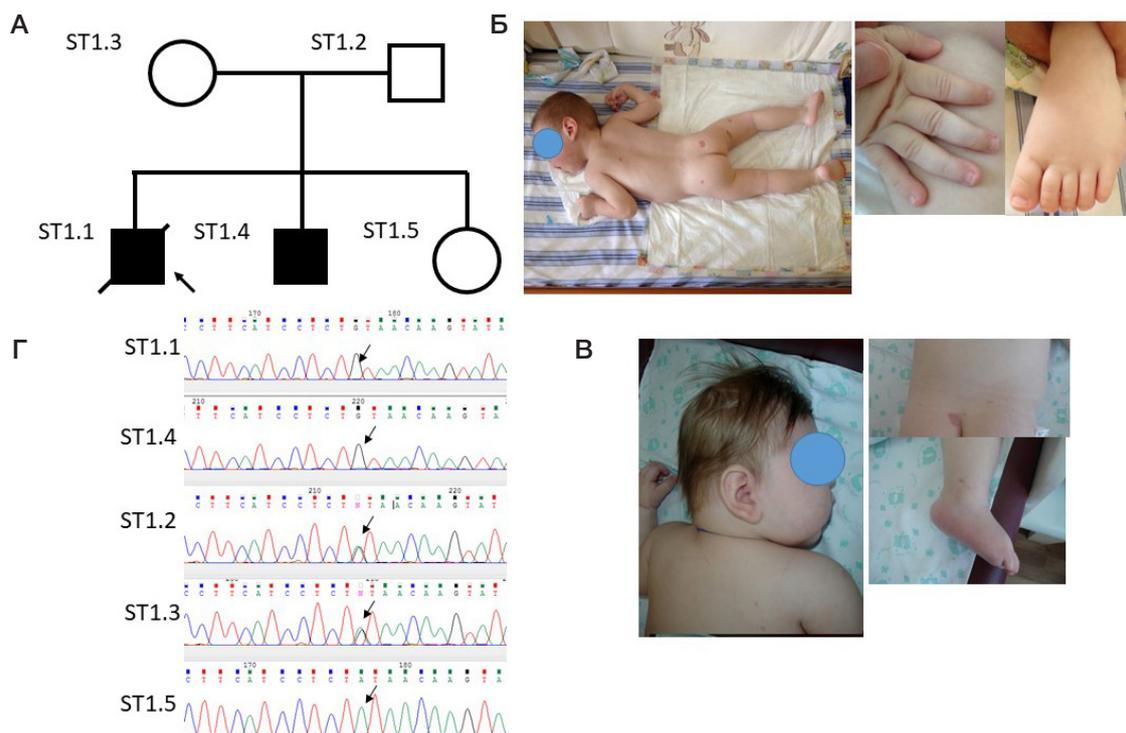
ОРВИ в I триместре, постоянной угрозы прерывания с начала II триместра; с двадцатой недели беременности наблюдалась задержка развития плода. Ребенок родился на 38–39-й неделе беременности, масса тела при рождении составила 2540 г, длина — 47 см, окружность головы — 32 см, оценка по Апгар — 8/9 баллов. До трех месяцев развивался без особенностей. В возрасте трех месяцев родители зафиксировали первый судорожный приступ в виде миоклоний с последующим резким регрессом в психомоторном развитии.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в возрасте четырех месяцев была обнаружена диффузная корково-подкорковая атрофия больших полушарий. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга сна выявлена генерализованная высокоамплитудная полиморфная медленноволновая гиперсинхронизированная активность в сочетании с комплексами пик-волна. Были отмечены доминирование пик-волновой активности на протяжении всего времени исследования в теменно-затылочных отделах полушарий и периодически — паттерн в виде снижения амплитуды гипсаритмических волн.

На момент осмотра в возрасте 1 год 7 месяцев ребенок был полностью обездвижен, отсутствовали зрение и слух, кормление осуществлялось через зонд. Продолжительность и частота судорог динамически нарастали. Противосудорожная терапия была абсолютно не эффективна. Рост ребенка — 81 см (50 центилей), вес — 9,4 кг (менее 3 центилей), окружность головы — 43 см (менее 3 центилей). У больного выявлены тяжелая белково-энергетическая недостаточность, микроцефалия и легкая позиционная деформация черепа, множественные гемангиомы на коже ягодиц, поясничной области, правом бедре, спине, умеренный гипертрихоз лба, густые брови и ресницы (рис. 1).

Ребенок умер в возрасте 2,5 лет по причине развития септических осложнений инфекции дыхательных путей.

Сибс пробанда — больной мальчик ST1.4, родившийся от второй беременности. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) с 28–30-й недель беременности было выявлено несоответствие размеров окружности головы плода сроку гестации. Роды срочные, масса тела при рождении составила 3100 г, длина — 51 см, окружность головы — 32 см. В возрасте двух месяцев родителями зафиксирован первый приступ судорог. После этого судороги стали ежедневными и многочисленными. Проявлялись в виде замирания и заведения глаз кверху. Раннее развитие до двух месяцев соответствовало возрасту. Ребенок находился на искусственном вскармливании, испытывал трудности при глотании — часто давился. Родители предъявляли жалобы на частые вскрикивания и беспокойство с запрокидыванием головы, при которых отмечалось повышение артериального давления до 130/70 мм рт. ст., миоклонии конечностей даже при засыпании и иногда во сне, частые замирания с остановкой взгляда, иногда — «салаамовы поклоны», отсутствие зрительного контакта. Из противосудорожных средств больной получал вальпроовую кислоту и вигабатрин, на фоне которых наблюдалась умеренная положительная динамика. Ребенок осмотрен генетиком-неврологом в возрасте пяти месяцев. Фенотип: рост — 63 см (50–75 центилей), вес — 6820 г (50 центилей), окружность головы — 37 см (менее 3 центилей), микроцефалия, большой родничок 2,5 × 2,5 см, на коже многочисленные гемангиомы диаметром 0,5–2 см. На момент осмотра ребенок взгляд не фиксировал, предмет не прослеживал, голову не удерживал; мышечный



**Рис. 1.** Фенотип, родословная и результаты секвенирования членов семьи ST1. **А.** Родословная семьи ST1. **Б.** Внешний вид больного ST1.1 в возрасте 2 лет. **В.** Внешний вид больного ST1.4 в возрасте 5 месяцев. **Г.** Хроматограммы секвенирования по Сенгеру больного ST1.1, больного ST1.4, отца (ST1.2), матери (ST1.3) и здорового сибса ST1.5 (пробанд указан стрелкой)

тонус умеренно диффузно снижен, рефлексы живые; на приеме неоднократно начинались приступы в виде замирания и заведения глаз кверху. Кроме того, обращали на себя внимание выраженное беспокойство ребенка, вскрикивания, миоклонии конечностей. Отмечен постоянный эффект плавающих глаз с элементами горизонтального и ротаторного нистагма. Язык в полости рта напряжен, поднят вверх. Рефлексы орального автоматизма оживлены. Сухожильные рефлексы оживлены, с клоноидами стоп. Отмечен выраженный «старт-рефлекс» при прикосновении. Психоземональная сфера с задержкой в развитии.

На основании клинической картины, характеризующейся специфическими фенотипическими проявлениями (сочетание микроцефалии с капиллярными аномалиями), и наличия двух больных сибсов, был поставлен диагноз редкого аутосомно-рецессивного заболевания — синдрома MICCAP. Поскольку во всех уже описанных случаях причиной заболевания являются мутации в гене *STAMBP*, был проведен поиск мутаций в этом гене методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру.

В результате проведенного исследования у больных выявлен ранее дважды описанный при синдроме MICCAP вариант NM\_201647.3: с.188A>G (p.Tyr63Cys) гена *STAMBP* в гомозиготном состоянии [1, 11]. Оба родителя оказались гетерозиготными носителями данного варианта. Аллельная частота данного варианта, согласно базе gnomad [12], составляет 0,0000637. В контрольной группе экзотов российских больных с различной наследственной патологией данный вариант был выявлен на одной хромосоме из 2072, т. е. частота составила 0,00048 (мужчина 1973 года рождения с диагнозом «гемофилия А» и выявленным патогенным вариантом в гене F8). В России данный вариант был описан тоже в гомозиготном состоянии у больного с синдромом MICCAP [11]. Среди всех известных нам в России больных с данным синдромом вариант с.188A>G выявлен на четырех независимых хромосомах

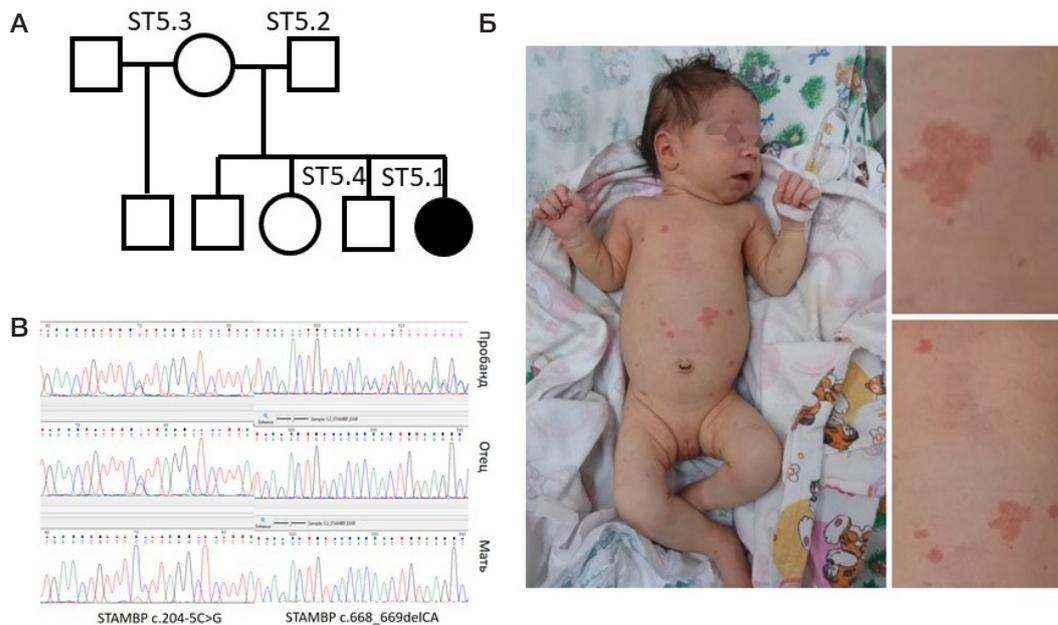
из восьми. Таким образом, распространенность варианта у больных значительно выше, чем в контрольной группе. Отношение шансов (OR), полученное при исследовании «случай–контроль», составляет 2071 (95% ДИ: 187–22 849).

Ген *STAMBP* имеет низкий уровень доброкачественных миссенс-вариантов, и миссенс-мутации являются обычной причиной развития синдрома MICCAP. Таким образом, согласно критериям ACMG, данный вариант был признан вероятно-патогенным (PS4, PM2, PP2, PP3, PP5) [13].

Через два года после рождения второго ребенка в семье наступила третья беременность и родители обратились для проведения пренатальной диагностики плода на сроке беременности 11–12 недель. У плода не было выявлено изменений нуклеотидной последовательности гена *STAMBP*. Беременность закончилась рождением здоровой девочки.

**Семья ST5.** Семья ST5 обратилась по вопросу уточнения диагноза у дочери. Девочка трех недель жизни, четвертый ребенок в некровнородственном браке здоровых родителей. В данном браке есть еще трое детей (здоровые мальчик и девочка, а также сын, рожденный преждевременно на 31-й неделе беременности, страдающий ДЦП). Полусибс по матери (брат) здоров. У матери в анамнезе медицинский аборт и внематочная беременность. Данная беременность протекала с анемией, ринофарингитом, вакцинацией против гриппа в 35 недель. Роды в срок. При рождении масса тела ребенка составила 2910 г (10 центилей), длина — 51 см (50 центилей), окружность головы — 30 см (менее 3 центилей), оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов (рис. 2).

У ребенка с рождения на коже туловища и конечностей заметны множественные плоские гемангиомы округлой формы, не возвышающиеся над поверхностью кожи. Состояние ребенка средней тяжести за счет неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения ЦНС. Девочка была переведена в отделение реанимации для наблюдения. В респираторной поддержке не нуждалась. На пятые



**Рис. 2.** Фенотип, родословная и результаты секвенирования членов семьи ST5. **А.** Родословная семьи ST5. **Б.** Внешний вид больной в возрасте 3 недель жизни. **В.** Хроматограммы секвенирования по Сенгеру пробанда, отца и матери

сутки было отмечено нарастание гипербилирубинемии, синдрома холестаза и синдрома цитоза (повышение концентрации трансаминаз до пяти норм; максимальный уровень аспартатаминотрансферазы составил 229 Е/л, уровень аланинаминотрансферазы достигал 143 Е/л). В связи с развитием коагулопатии на 10-е сутки жизни потребовалось переливание плазмы. В клиническом анализе крови ребенка уровень гемоглобина и число тромбоцитов в норме. По результатам нейросонографии, проведенной на шестые сутки жизни, были отмечены эхо-признаки субэпидуральной псевдокисты слева. При УЗИ сердца пороков не выявлено, отмечены аневризма межпредсердной перегородки, функционирующее овальное окно. Из центра неонатального скрининга было сообщено о повышении уровня галактозы (концентрация общей галактозы не известна). Проведен ферментный анализ активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Выявлено значимое снижение активности фермента до 0,63 Е/гНб, что составило 7% от нормы (норма 4,4–15 Е/гНб).

Фенотип: микроцефальная форма черепа, микрогения, длинный фильтр; генерализованно на коже живота, спины, ягодиц, конечностей отмечены множественные округлые гемангиомы, которые не возвышаются над поверхностью кожи, имеют «винный» цвет, при надавливании слегка бледнеют.

Методом ПЦР-ПДРФ проведено исследование частых мутаций в гене *GALT* NM\_000155.3. Выявлены частые патогенные варианты с.563A>G (p.Gln188Arg) и с.855G>T (p.Lys285Asn) в гетерозиготном состоянии [14]. Обследование родителей установило *транс*-положение выявленных патогенных вариантов (замена с.563A>G (p.Gln188Arg) унаследована от матери, с.855G>T (p.Lys285Asn) — от отца).

При исследовании гена *STAMPB* выявлены варианты с.204-5C>G и с.668\_669delCA в гетерозиготном состоянии. Вариант NM\_201647.3:c.204-5C>G (rs746354315) ранее описан как вероятно патогенный у российской больной с синдромом MICCAP в компаунд-гетерозиготном состоянии с патогенным вариантом с.273delA [10]. По данным программ предсказания, этот вариант влияет на сплайсинг. Частота варианта, согласно базе gnomad, составляет 0,00000399.

В контрольной группе экзотов российских больных с различной наследственной патологией данный вариант был выявлен на одной хромосоме из 2072, его частота составляет 0,00048 (у женщины 1980 года рождения, являющейся мамой пробанда с диагнозом «задержка развития экспрессивной речи»). Среди всех известных нам российских больных с синдромом MICCAP вариант с.204-5C>G выявлен на двух независимых хромосомах из восьми. Таким образом, распространенность варианта у больных значительно выше, чем в контрольной группе. Отношение шансов (OR), полученное при исследовании «случай–контроль», составляет 690 (95% ДИ: 55–8672). Согласно критериям ACMG, вариант с.204-5C>G является патогенным (PS4, PM2, PM3, PP4, PP5) [13]. Вариант NM\_201647.3:c.668\_669delCA приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного терминирующего кодона p.Thr223AsnfsTer6. Данная делеция не была описана ранее у больных с синдромом MICCAP. Этот вариант не встречался в базе gnomad и в контрольной группе экзотов российских больных. При исследовании родственников вариант с.204-5C>G был выявлен в гетерозиготном состоянии у отца и сибса больной, варианта с.668\_669delCA не было выявлено у родителей и сибса пробанда. Материнство и отцовство были доказаны с использованием микросателлитных маркеров. Согласно критериям ACMG, данный вариант является патогенным (PVS1, PS2, PM2, PP4) [13].

Из-за тяжелого нетранспортабельного состояния ребенка и отсутствия планов на деторождение в будущем семья отказалась от дальнейших исследований для установления *цис-транс*-положения выявленных вариантов на уровне РНК.

Из 1036 экзотов российских больных были отобраны гетерозиготные варианты в экзонах и сайтах сплайсинга гена *STAMPB*, аллельная частота которых была ниже 1% в базе gnomad. Их патогенность была оценена согласно критериям ACMG, с использованием программы VarSome [15] (табл. 1).

По частотам встречаемости патогенных (PAT) и вероятно патогенных (LPAT) (см. табл. 1, показано **жирным шрифтом**) вариантов гена *STAMPB* были проведены оценка частоты

носительства и расчет частоты синдрома MICCAP в РФ. В экземах жителей РФ патогенные и вероятно патогенные варианты гена *STAMBP* в гетерозиготном состоянии были выявлены у 6 из 1036 человек. Согласно полученным данным, частота носительства мутаций в гене *STAMBP* составила один случай на 173 человека (1/126–1/299). Таким образом, частота болезни в РФ должна составлять один случай на 120 000 (ДИ: 1/356 724–1/62 691).

Клинический фенотип пробанда ST5.1 обусловлен сочетанием двух наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования: галактоземии и синдрома MICCAP. Тяжелое состояние в неонатальном периоде: синдром цитоза, синдром холестаза, коагулопатия — обусловлены нарушениями обмена из-за мутаций гена *GALT*, в то время как причиной микроцефалии, капиллярных мальформаций, низкого веса при рождении стали мутации гена *STAMBP*. Проявления галактоземии были скорректированы на первом году жизни, но наличие судорог и тяжелое поражение ЦНС вследствие синдрома MICCAP делают прогноз для данной пациентки неблагоприятным.

Основные клинические данные трех больных представлены в табл. 2. Клинические проявления синдрома у всех описываемых детей были достаточно типичными: во всех случаях присутствовала врожденная микроцефалия и множественные капиллярные мальформации на коже, которые по мере роста детей не исчезали, а увеличивались в размерах. В младенческом возрасте

дебютировали полиморфные эпилептические приступы, резистентные к противосудорожной терапии. Для всех обследованных детей были характерны грубая задержка психомоторного развития и неврологический дефицит. У одной больной была выражена гипоплазия фаланг пальцев рук и ногтей, у sibсов из семьи ST1 — миоклонус конечностей, плавающие движения глазных яблок. При данном синдроме наблюдаются тяжелое поражение центральной нервной системы, частая ранняя гибель из-за развившихся септических осложнений, как у старшего больного ребенка из семьи ST1.

### Обсуждение клинических случаев

Все представленные на сегодняшний день в литературе клинические данные позволяют выделить «ядро» синдрома: микроцефалию, неонатальные резистентные судороги, выраженную задержку психомоторного развития и уникальный признак — хаотично расположенные множественные пятна красного цвета, которые не уменьшаются с возрастом. Все перечисленное было представлено у обследованных нами больных. По данным литературы, у детей с синдромом MICCAP могут отмечаться дисморфичные черты лица: низкий рост волос, покатый лоб, эпикант, птоз, низкопосаженные ушные раковины, микрогнатия, короткий нос. Для наблюдаемых нами больных тоже были характерны лицевые дисморфии:

Таблица 1. Варианты гена *STAMBP*, встретившиеся в экземах жителей РФ

Вариант		Число хромосом с вариантом	Аллельная частота (2072 хромосомы)	Патогенность
Положение (GRCh37/hg19)	Эффект			ACMG [13]
chr2-74058017-G-A	c.34G>A p.Glu12Lys	1	0,00048	VUS (PM1,PM2,PP2)
chr2-74058041-C-A	c.58C>A p.Gln20Lys	1	0,00048	VUS (PM1,PM2,PP2,BP4)
chr2-74058095-C-A	c.112C>A p.Arg38Ser	1	0,00048	LP (PM1,PM2,PM5,PP2,PP3)
chr2-74058143-G-T	c.160G>T p.Gly54Cys	1	0,00048	LP (PM1,PM2,PP2,PP3)
chr2-74058171-A-G	c.188A>G, p.Tyr63Cys	1	0,00048	LP (PS4,PM2,PP2, PP3,PP5)
chr2-74071935-C-G	c.204-5C>G	1	0,00048	PAT (PS4,PM2,PM3,PP4,PP5)
chr2-74072291-C-A	c.280-3C>A	1	0,00048	VUS (PM2,BP4)
chr2-74072359-C-A	c.345C>A p.Thr115Thr	1	0,00048	VUS (PM2,BP7)
chr2-74074592-C-T	c.454C>T p.Gln152*	2	0,00096	PAT (PVS1 PM2,PP3)
chr2-74074722-C-T	c.584C>T p.Pro195Leu	1	0,00048	VUS (PM2,PP2,BP4)
chr2-74074796-G-A	c.658G>A p.Asp220Asn	2	0,00096	VUS (PM2,PP2,BP4)
chr2-74074815-G-A	c.677G>A p.Arg226Lys	1	0,00048	VUS (PM2,PP2,BP4)
chr2-74076511-G-A	c.764G>A p.Arg255His	5	0,0024	VUS (PP2,PP3,BP4)
chr2-74076532-G-T	c.785G>T p.Arg262Leu	1	0,00048	VUS (PM2,PP2,PP3)
chr2-74076576-C-A	c.829C>A p.Arg277Arg	1	0,00048	VUS (PM2,BP7)
chr2-74077551-G-A	c.916G>A p.Ala306Thr	1	0,00048	VUS (PM2,PP2,BP4)
chr2-74086389-C-A	c.1014C>A p.Pro338Pro	1	0,00048	VUS (PM2,BP7)

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с синдромом MICCAP

Признак	ST1.1	ST1.4	ST5.1
Генотип <i>STAMBP</i>	c.[188A>G]; [188A>G] (p.Tyr63Cys)	c.[188A>G]; [188A>G] (p.Tyr63Cys)	c.[204-5c>g(; 668_669delCA)]
Пол	М	М	Ж
Возраст появления первых приступов	3 месяца	2 месяца	6 месяцев
Врожденная микроцефалия	+	+	+
Окружность головы при рождении	< 4 центилей	< 4 центилей	< 3 центилей
Окружность головы на момент осмотра	< 3 центилей	< 3 центилей	< 3 центилей
Капиллярные мальформации	+	+	+
Малый вес к сроку гестации	+	-	+
Резистентные судороги с ранним началом	+	+	+
Миоклонусы	+	+	-
Гипоплазия фаланг	-	-	+
Грубая задержка развития	+	+	+
Дополнительно	Умер в возрасте 2,5 лет		Галактоземия <i>GALT</i> c.[563A>G]; [c.855G>T]

низкий рост волос у пробанда ST1.1, микрогения и длинный фильтр у больной ST5.1. Многие авторы описывают брахидактилию и гипоплазию ногтей, однако особенность строения пальцев кистей и стоп (укорочение) присутствовала только у девочки из семьи ST5.1. Миоклонус конечностей и плавающие движения глазных яблок, напротив, были выявлены у больных из семьи ST1 и отсутствовали у ST5.1 [7–11]. Таким образом, наличие и выраженность особенностей фенотипа у разных больных, за исключением микроцефалии и пятен на коже, могут быть переменными и, вероятно, зависят от их генотипа.

Сочетание двух наследственных синдромов у одного пациента ST5.1 — редкая ситуация. Особую сложность такое сочетание представляет у новорожденного ребенка, когда возникает необходимость в быстром принятии решений для спасения жизни и стабилизации состояния пациента. Частота галактоземии в России составляет, по разным оценкам, от 1 : 60 000 до 1 : 70 000 новорожденных, расчетная частота синдрома MICCAP еще ниже — 1 на 120 000 [16, 17]. Вероятность наличия у больной двух редких наследственных заболеваний крайне мала, тем не менее данный пример показывает, что такая ситуация возможна и ее необходимо учитывать при определении тактики лечения, прогнозировании возможности иметь потомство и медико-генетическом консультировании семей.

## Выводы

Синдром MICCAP является редкой наследственной патологией. На сегодняшний день в мире описано менее 20 больных с данным синдромом. Наследственные микроцефалии — это большая генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний. Однако специфический клинический симптом — наличие множественных капиллярных мальформаций — позволяет заподозрить конкретный синдром, причиной которого служат мутации гена *STAMBP*. Исследование гена помогает достаточно быстро найти молекулярно-генетическую причину болезни.

Приведенный случай сочетания галактоземии и синдрома MICCAP у одного больного показывает, что несмотря на низкую вероятность наличия сразу двух редких наследственных патологий данный вариант необходимо рассматривать при определении тактики диагностики и терапии в каждой конкретной семье.

У одного из представленных в данной работе больных выявлен ранее не описанный в литературе и базах данных вариант нуклеотидной последовательности, что расширяет знания об аллельной гетерогенности синдрома MICCAP. Приведенная информация о генотипах и фенотипах больных может представлять интерес для ученых, изучающих клинко-генетические корреляции и функции белка *STAMBP*.

## Литература

- McDonell LM, Mirzaa GM, Alcantara D, Schwartzentruber J, Carter MT, Lee LJ, et al. Mutations in *STAMBP*, encoding a deubiquitinating enzyme, cause microcephaly-capillary malformation syndrome. *Nat Genet.* 2013; 45: 556–62. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng.2602>.
- Mirzaa GM, Paciorkowski AR, Smyser CD, Willing MC, Lind AC, Dobyns WB. The microcephaly-capillary malformation syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2011; Part A 155: 2080–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.34118.
- Tanaka N, Kaneko K, Asao H, Kasai H, Endo Y, Fujita T, et al. Possible involvement of a novel STAM-associated molecule “AMSH” in intracellular signal transduction mediated by cytokines. *J Biol Chem.* 1999; 274: 19129–35. DOI: 10.1074/jbc.274.27.19129.
- McCullough J, Row PE, Lorenzo Ó, Doherty M, Beynon R, Clague MJ, et al. Activation of the endosome-associated ubiquitin isopeptidase AMSH by STAM, a component of the multivesicular body-sorting machinery. *Curr Biol.* 2006; 16 (2): 160–5. DOI: 10.1016/j.cub.2005.11.073.
- Tsang HTH, Connell JW, Brown SE, Thompson A, Reid E, Sanderson CM. A systematic analysis of human CHMP protein interactions: Additional MIT domain-containing proteins bind to multiple components of the human ESCRT III complex. *Genomics.* 2006; 88 (3): 333–46. DOI: 10.1016/j.ygeno.2006.04.003.
- Suzuki S, Tamai K, Watanabe M, Kyuuma M, Ono M, Sugamura K, et al. AMSH is required to degrade ubiquitinated proteins in the central nervous system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 408 (4): 582–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.04.065.
- Boon LM, Mulliken JB, Viskula M. RASA1: Variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Current Opinion in Genetics and Development.* 2005; 15 (3): 265–9. DOI: 10.1016/j.gde.2005.03.004.

8. Naseer MI, Sogaty S, Rasool M, Chaudhary AG, Abutalib YA, Walker S, et al. Microcephaly-capillary malformation syndrome: Brothers with a homozygous STAMBP mutation, uncovered by exome sequencing. *Am J Med Genet Part A*. 2016; 170 (11): 3018–22. DOI: 10.1002/ajmg.a.37845.
9. Wu F, Dai Y, Wang J, Cheng M, Wang Y, Li X, et al. Early-onset epilepsy and microcephaly-capillary malformation syndrome caused by a novel STAMBP mutation in a Chinese boy. *Mol Med Rep*. 2019; 20 (6): 5145–51. DOI: 10.3892/mmr.2019.10757.
10. Демикова Н. С., Какаулина В. С., Печатникова Н. Л., Полякова Н. А., Захарова Е. Ю., Крылова Т. Д. и др. Синдром микроцефалии с капиллярными мальформациями. *Педиатрия*. 2016; 95 (5): 110–14.
11. Щугарева Л. М., Потешкина О. В. Микроцефально-капиллярный мальформационный синдром. *Российский нейрохирургический журнал имени А. Л. Поленова*. 2018; X (1): 74–9.
12. Genome Aggregation Database (gnomAD). Available from: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17: 405–23. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
14. Coelho AI, Trabuco M, Ramos R, Silva MJ, Almeida IT de, Leandro P, et al. Functional and structural impact of the most prevalent missense mutations in classic galactosemia. *Mol Genet Genomic Med*. 2014; 2(6): 484–96. DOI: 10.1002/mgg3.94.
15. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*. 2019; 35 (11): 1978–80. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty897.
16. Воскобоева Е. Ю., Байдакова Г. В., Денисенков А. И., Денисенкова Е. В., Захарова Е. Ю. Галактоземия в России: молекулярно-генетические особенности, неонатальный скрининг, подтверждающая диагностика. *Медицинская генетика*. 2009; 8 (6): 25–33.
17. Новиков П.В., Ходунова А. А. Первые итоги расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; (5): 5–12.

## References

1. McDonnell LM, Mirzaa GM, Alcantara D, Schwartzenruber J, Carter MT, Lee LJ, et al. Mutations in STAMBP, encoding a deubiquitinating enzyme, cause microcephaly-capillary malformation syndrome. *Nat Genet*. 2013; 45: 556–62. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng.2602>.
2. Mirzaa GM, Paciorkowski AR, Smyser CD, Willing MC, Lind AC, Dobyns WB. The microcephaly-capillary malformation syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2011; Part A 155: 2080–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.34118.
3. Tanaka N, Kaneko K, Asao H, Kasai H, Endo Y, Fujita T, et al. Possible involvement of a novel STAM-associated molecule “AMSH” in intracellular signal transduction mediated by cytokines. *J Biol Chem*. 1999; 274: 19129–35. DOI: 10.1074/jbc.274.27.19129.
4. McCullough J, Row PE, Lorenzo Ó, Doherty M, Beynon R, Clague MJ, et al. Activation of the endosome-associated ubiquitin isopeptidase AMSH by STAM, a component of the multivesicular body-sorting machinery. *Curr Biol*. 2006; 16 (2): 160–5. DOI: 10.1016/j.cub.2005.11.073.
5. Tsang HTH, Connell JW, Brown SE, Thompson A, Reid E, Sanderson CM. A systematic analysis of human CHMP protein interactions: Additional MIT domain-containing proteins bind to multiple components of the human ESCRT III complex. *Genomics*. 2006; 88 (3): 333–46. DOI: 10.1016/j.ygeno.2006.04.003.
6. Suzuki S, Tamai K, Watanabe M, Kyuuma M, Ono M, Sugamura K, et al. AMSH is required to degrade ubiquitinated proteins in the central nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 408 (4): 582–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.04.065.
7. Boon LM, Mulliken JB, Viskula M. RASA1: Variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2005; 15 (3): 265–9. DOI: 10.1016/j.gde.2005.03.004.
8. Naseer MI, Sogaty S, Rasool M, Chaudhary AG, Abutalib YA, Walker S, et al. Microcephaly-capillary malformation syndrome: Brothers with a homozygous STAMBP mutation, uncovered by exome sequencing. *Am J Med Genet Part A*. 2016; 170 (11): 3018–22. DOI: 10.1002/ajmg.a.37845.
9. Wu F, Dai Y, Wang J, Cheng M, Wang Y, Li X, et al. Early-onset epilepsy and microcephaly-capillary malformation syndrome caused by a novel STAMBP mutation in a Chinese boy. *Mol Med Rep*. 2019; 20 (6): 5145–51. DOI: 10.3892/mmr.2019.10757.
10. Demikova NS, Kakaulina VS, Pechatnikova NL, Polyakova NA, Zaharova EY, Krylova TD, et al. Hydrocephalus syndrome with capillary malformations. *Pediatrics (Santiago)*. 2016; 95 (5): 110–14.
11. Schugareva LM, Poteshkina OV. The Microcephaly-Capillary Malformation Syndrome. *Russ Neurosurg J named after Prof AL Polenov*. 2018; X (1): 74–9.
12. Genome Aggregation Database (gnomAD). Available from: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17: 405–23. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
14. Coelho AI, Trabuco M, Ramos R, Silva MJ, Almeida IT de, Leandro P, et al. Functional and structural impact of the most prevalent missense mutations in classic galactosemia. *Mol Genet Genomic Med*. 2014; 2(6): 484–96. DOI: 10.1002/mgg3.94.
15. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*. 2019; 35 (11): 1978–80. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty897.
16. Voskoboeva EY, Baydakova GV, Denisenkov AI, Denisenkova EV, Zakharova EY. Galactosemia in Russia: molecular characteristics, neonatal screening, verifying diagnostics. *Med Genet*. 2009; 8 (6): 25–33.
17. Novikov PV, Khodunova AA. The first results of extended newborn screening for hereditary metabolic diseases in the Russian Federation. *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 2012; (5): 5–12.