

© Коллектив авторов, 2016

Н.С. Демикова<sup>1</sup>, В.С. Какаулина<sup>2</sup>, Н.Л. Печатникова<sup>2</sup>, Н.А. Полякова<sup>2</sup>,  
Е.Ю. Захарова<sup>3</sup>, Т.Д. Крылова<sup>3</sup>, М.В. Зубкова<sup>1</sup>

## СИНДРОМ МИКРОЦЕФАЛИИ С КАПИЛЛЯРНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ,  
<sup>2</sup>Морозовская ДГКБ ДЗМ, <sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ

Синдром микроцефалии в сочетании с капиллярными мальформациями (МИССАР) – недавно выделенный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования. В настоящее время известно о 12 случаях синдрома, опубликованных в литературе. Основными проявлениями синдрома являются врожденная микроцефалия, резистентная эпилепсия, сосудистые пятна на коже, характерные лицевые аномалии. У больных выявлены мутации в гене *STAMBP*, которые ответственны за развитие заболевания. В статье приведен первый случай синдрома МИССАР в России. У девочки 6 мес выявлены все описанные ранее признаки синдрома, а также неописанные ранее мутации в гене *STAMBP*.

**Ключевые слова:** микроцефалия, капиллярные мальформации, эпилепсия, глубокая задержка развития, ген *STAMBP*.

**Цит.:** Н.С. Демикова, В.С. Какаулина, Н.Л. Печатникова, Н.А. Полякова, Е.Ю. Захарова, Т.Д. Крылова, М.В. Зубкова. Синдром микроцефалии с капиллярными мальформациями. Педиатрия. 2016; 95 (5): 110–114.

N.S. Demikova<sup>1</sup>, V.S. Kakaulina<sup>2</sup>, N.L. Pechatnikova<sup>2</sup>, N.A. Polyakova<sup>2</sup>,  
E.Y. Zaharova<sup>3</sup>, T.D. Krylova<sup>3</sup>, M.V. Zubkova<sup>1</sup>

## HYDROCEPHALUS SYNDROME WITH CAPILLARY MALFORMATIONS

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education;

<sup>2</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital; <sup>3</sup>Medical Genetics Scientific Center, Moscow, Russia

Microcephaly syndrome in combination with capillary malformations (MICCAP) is a recently distinguished syndrome with an autosomal recessive inheritance type. It is now known about 12 syndrome cases published in literature. The main manifestations of the syndrome are congenital microcephaly, intractable epilepsy, vascular patches on the skin, characteristic facial abnormalities. Patients have *STAMBP* gene mutations that are responsible for disease development. The article describes the first case of MICCAP in Russia. The 6 months old girl had all previously described syndrome features and previously undescribed *STAMBP* gene mutations.

**Keywords:** microcephaly, capillary malformation, epilepsy, profound developmental delay, *STAMBP* gene.

**Quote:** N.S. Demikova, V.S. Kakaulina, N.L. Pechatnikova, N.A. Polyakova, E.Y. Zaharova, T.D. Krylova, M.V. Zubkova. Hydrocephalus syndrome with capillary malformations. *Pediatrics*. 2016; 95 (5): 110–114.

Синдром микроцефалии в сочетании с капиллярными мальформациями (OMIM 614261)

характеризуется микроцефалией, резистентной к терапии эпилепсией, грубой задержкой

### Контактная информация:

Демикова Наталья Сергеевна – д.м.н., проф. каф. медицинской генетики ФГБОУ ДПО РМАПО  
Адрес: Россия, 123995, г. Москва,  
ул. Баррикадная, 2/1  
Тел.: (495) 483-84-74, E-mail: ns\_d@rambler.ru  
Статья поступила 17.06.16,  
принята к печати 31.08.16.

### Contact Information:

Demikova Natalia Sergeevna – MD., prof. Medical Genetics Department Russian Medical Academy of Post-Graduate Education  
Address: Russia, 123995, Moscow,  
Barrikadnaya str., 2/1  
Tel.: (495) 483-84-74, E-mail: ns\_d@rambler.ru  
Received on Jun. 17, 2016,  
submitted for publication on Aug. 31, 2016.

психомоторного развития и наличием множественных сосудистых пятен на коже. Впервые этот синдром был описан М.Т. Carter и соавт. в 2011 г. [1]. К настоящему времени известно 12 описаний пациентов с синдромом микроцефалии с капиллярными мальформациями. В статье мы представляем первое в России описание случая синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями.

Девочка С. от IV беременности (I беременность – мед. аборт, II беременность – замершая на сроке 6 недель, от III беременности родился мальчик, здоров), протекавшей на фоне угрозы прерывания на сроке 20 недель в связи с гипертонусом матки. С 30-й недели гестации выявлены признаки внутриутробной гипоксии плода, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода. Роды в сроке 38 недель, самостоятельные. Вес при рождении 2550 г (ниже 15-го перцентиля), рост 48 см (ниже 50-го перцентиля). Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. С рождения обращало на себя внимание наличие у ребенка множественных плоских сосудистых пятен на туловище и конечностях. Выписана из роддома на 5-е сутки жизни с диагнозом: синдром задержки внутриутробного развития плода, асимметричная форма I степени, множественные простые плоские гемангиомы. Раннее развитие: голову держала с 1-го месяца жизни, переворачиваться начала в 3 месяца, не садилась, не ползала.

В возрасте 1 месяца жизни стала хуже сосать, отказываться от еды, отмечались частые срыгивания, появились серийные пароксизмы в виде внезапного напряжения мышц верхнего плечевого пояса и «складываний» всем телом (эпилептические тонические спазмы), постепенно частота пароксизмов нарастала. В возрасте 2 месяцев ребенок перестал следить за предметами, стал менее эмоциональным. С течением последующих 2 месяцев ребенок начал утрачивать приобретенные ранее навыки – перестала переворачиваться, следить за предметами и фиксировать взгляд. В 5 месяцев жизни проведена электроэнцефалография (ЭЭГ), где была выявлена эпилептиформная активность, назначен конвулекс из расчета 40 мг/кг/сут, частота эпилептических приступов не изменилась.

В возрасте 6 месяцев жизни ребенок поступил в центр орфанных и других редких заболеваний МДГКБ г. Москвы.

При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет неврологической симптоматики, частых эпилептических приступов. Обращали на себя внимание следующие фенотипические особенности: микроцефалия, гипертелоризм, широкая переносица, короткий нос, тонкие губы с опущенными углами, удлинённый фильтр, гиперплазия десен, низко посаженные уши, короткая шея, укорочение пальцев за счет дистальных фаланг. Волосы были редкими и имели необычный характер роста с длинными волосами вдоль сагиттального шва и формированием «ирокеза». На коже головы, туловища и конечностей отмечались множественные плоские капиллярные ангиодисплазии неправильной формы, диаметром от 4 до 15 мм (рис. 1–3). Ребенок резко отставал в психомотор-



Рис. 1. Микроцефалия, необычный рост волос, широкий нос, опущенные углы губ у ребенка с синдромом МССАР.



Рис. 2. Характерный рост волос по типу «ирокез».



Рис. 3. Сосудистые пятна на теле вследствие дисплазии капилляров.

ном развитии: не держал голову, не переворачивался, не мог сидеть без поддержки, отсутствовала опора на ноги. Девочка не фиксировала взгляд, не следила за предметами, отмечались расходящееся косоглазие, тетрапарез с преобладанием спастического гипертонуса, бульбарно-псевдобульбарный синдром. При осмотре наблюдались эпилептические приступы в виде тонических спазмов, окулотонических приступов.

При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга сна выявлена генерализованная высокоамплитудная

полиморфная медленноволновая гиперсинхронизированная активность в сочетании с комплексами пик-волна. Отмечалось доминирование пик-волновой активности на протяжении всего времени исследования в теменно-затылочных отделах полушарий, периодически паттерн в виде снижения амплитуды гипсаритмических волн.

МРТ головного мозга, проведенная в возрасте 5 месяцев, выявила диффузную корковую атрофию, субатрофическую вентрикуломегалию, наличие на фоне структурной незрелости мозга участков перивентрикулярной лейкопатии в белом веществе больших полушарий, расширение большой затылочной цистерны (рис. 4). Признаков патологического накопления контрастного вещества отмечено не было. При проведении КТ головного мозга в возрасте 3,5 месяца отмечено увеличение размеров наружных ликворных пространств, что может свидетельствовать о нарастании корковой атрофии.

При проведении анализа крови методом tandemной масс-спектрометрии у ребенка не выявлено данных за наличие наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и дефектов митохондриального бета-окисления. Кариотип – 46 XX.

По совокупности клинико-анамнестических данных ребенку был поставлен диагноз синдрома микроцефалии с капиллярной мальформацией. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ проведен поиск мутаций методом прямого автоматического секвенирования гена *STAMBP*, ответственного за данное заболевание, в результате которого выявлены две мутации. Выявлена делеция NM\_006463.4: c.273delA в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона в последующем триплете. Данная делеция является высоковероятно патогенной, в международной базе HGMD и базе данных по полиморфизмам dbSNP не описана. Также выявлена интронная замена NM\_006463.4: c.204-5 C>G в гетерозиготном состоянии, не описанная в международной базе HGMD, но, по данным программы патогенности Human Splicing Finder, может являться мутацией сплайсинга и рассматриваться как патогенная. Таким образом, у ребенка мутации (делеция и мутация сплайсинга) находятся в компауд-гетерозиготном состоянии, что и обуславливает формирование клинической картины синдрома.

#### Обзор литературы и обсуждение

Поскольку это заболевание впервые было описано совсем недавно и к настоящему времени известно всего 12 опубликованных случаев, мы более подробно хотим остановиться на характеристике этих случаев. В первой публикации канадскими педиатрами были описаны два мальчика из неродственных семей, имевшие сходные клинические проявления [1]. Уникальным признаком у обоих детей было наличие на коже врожденных множественных случайно расположенных пятен красного цвета («пятна португальца»), которые являлись результатом аномального развития капилляров (капиллярные

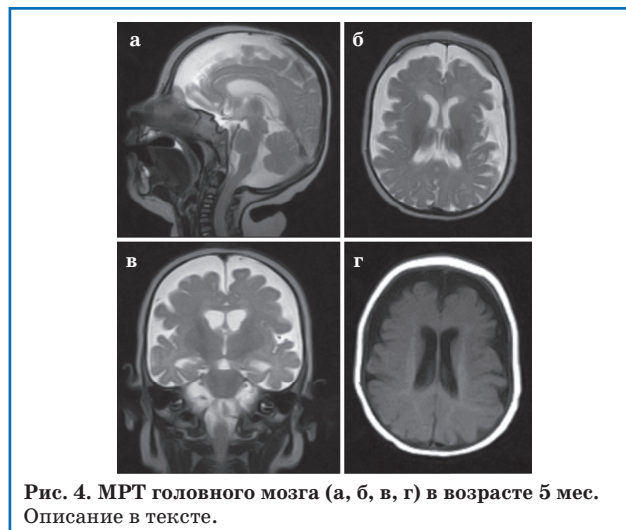


Рис. 4. МРТ головного мозга (а, б, в, г) в возрасте 5 мес. Описание в тексте.

мальформации). У обоих пациентов отмечались прогрессирующая микроцефалия, неонатальные резистентные судороги, выраженная задержка психомоторного развития, а также сходные черепно-лицевые аномалии, аномалии кистей и стоп в виде укорочения пальцев с гипоплазией ногтей. При МРТ мозга были выявлены диффузная атрофия коры головного мозга, истончение мозолистого тела, задержка миелинизации белого вещества мозга. Такой высокий уровень сходства фенотипических проявлений у двух пациентов позволил авторам классифицировать это состояние как новый синдром. Однако причина синдрома не была понятна. Проведенные исследования кариотипа, хромосомный микроматричный анализ, лабораторные исследования на наследственные нарушения обмена веществ не выявили никаких отклонений.

В том же году практически одновременно появляются сообщения из Франции и США. В. Isidor et al. (2011) описывают третий случай с аналогичным симптомокомплексом у девочки, которую они наблюдали в течение 5 лет [2]. G.M. Mirzaa et al. (2011) из США приводят описание еще 3 случаев заболевания из двух семей [3]. Поскольку в одной семье были больны два ребенка, был предположен аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания. Синдром получил название синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями (MICCAP, OMIM 614261).

Во всех случаях у детей отмечались врожденная микроцефалия и множественные капиллярные ангиодисплазии на коже туловища, головы и конечностей, увеличивающиеся в размере по мере роста ребенка. Дебют эпилептических приступов в большинстве случаев отмечался в неонатальном периоде. Эпилептические приступы носили полиморфный характер (фокальные, тонические, гемиклонические, вторично-генерализованные приступы, инфантильные спазмы) и были резистентны к противосудорожной терапии и кетогенной диете. У всех детей отмечались выраженный неврологический дефицит, грубая задержка психомоторного развития, а также

Клинические признаки МССАР и их частоты (по данным литературы)

Признаки	Собственный случай	Данные литературы	Частота признака
Пол	ж	8 мальчиков, 4 девочки	2М:1Ж
Врожденная микроцефалия	+	12	100%
Капиллярные мальформации	+	12	100%
Низкая масса тела при рождении	+	11	91,6%
Резистентные судороги с ранним началом	+	11	91,6%
Выраженная задержка развития	+	11	91,6%
Гипоплазия дистальных фаланг	+	11	91,6%
Спастический тетрапарез	+	10	83,3%
Миоклонус	+	6	50%
Черепно-лицевые аномалии, из них:	+	12	100%
круглое лицо	+	4	
гипертелоризм	+	6	
короткий широкий нос	+	5	
опущенные углы губ	+	3	
низко расположенные уши	+	3	
короткая шея	+	3	
эпикант	-	3	
птоз	-	2	

дизморфичные черты лица, в т.ч. покаты́й лоб, низкий рост волос, круглое лицо, гипертелоризм, эпикант, удлинённые глазные щели, птоз, короткий нос с широкой переносицей, низко посаженные ротированные ушные раковины с мясистыми мочками, готическое нёбо, опущенные уголки рта, микрогнатия. У многих пациентов отмечался аномальный рост волос по типу «ирокез», а также аномалии дистальных отделов конечностей (гипоплазия/отсутствие дистальных фаланг и ногтей, неправильное расположение пальцев, поперечная ладонная борозда, клинодактилия V пальца кисти, кожная синдактилия, сандалевидная щель и др.). У некоторых пациентов были описаны гиперкинезы, миоклонус конечностей и век, атрофия зрительного нерва, расходящееся косоглазие и плавающие движения глазных яблок. В одном случае наблюдались сенсоневральная тугоухость, расщелина твердого нёба, надпочечниковая недостаточность, аномалии почек и пороки сердца. При МРТ выявлены уплощение извилин, мелкие борозды, незрелость белого вещества, гипоплазия гиппокампа.

В большинстве случаев заболевание носит тяжелый характер в основном вследствие поражения нервной системы. Многие дети погибают в раннем детском возрасте от септических осложнений.

Учитывая редкость заболевания, очевидно, что каждый новый случай синдрома важен для уточнения клинической картины заболевания, в частности, выделения частых и редких признаков с последующей оценкой их диагностической значимости.

Мы провели сравнение фенотипических признаков, выявленных у нашей пациентки, с известными на сегодняшний момент данными

литературы. В таблице приведены данные по клиническим проявлениям у нашей пациентки и частотам выявленных при синдроме МССАР фенотипических признаков по результатам всех известных описаний (12 пациентов).

Высокая частота признаков во всех описанных случаях позволяет выделить «ядро» симптомов, позволяющих с высокой долей вероятности поставить диагноз синдрома МССАР на долабораторном этапе. К таким симптомам можно отнести врожденную микроцефалию, капиллярные аномалии, резистентные судороги и характерные черепно-лицевые дизморфии.

Изначально предполагалось, что за развитие синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями ответственны один или несколько генов, участвующих в процессах васкулогенеза и регуляции роста [3]. Однако в 2013 г. после проведения полного экзомного секвенирования детей с данным синдромом были найдены мутации в гене *STAMBP* (локус 2p13.1) [4]. Ген *STAMBP* кодирует белок-фермент из 424 аминокислот, входящего в JAMM-семейство ферментов. Этот белок играет определенную роль в передаче сигнала для роста клеток, влияет на процессы аутофагии и др. [5, 6]. Также была высказана гипотеза, что повреждение данного гена ведет к избыточной активации RAS-сигнальных путей, что в свою очередь приводит к образованию капиллярных мальформаций.

На основании своих исследований McDonnell и соавт. (2013) предположили, что мутации в гене *STAMBP* приводят к запуску процессов апоптоза клеток, что, возможно, обуславливает развитие микроцефалии. Все выявленные типы мутаций включали 6 миссенс мутаций, 2 нонсенс мутации, 2 мутации со сдвигом рамки считывания и 3 интронных мутации, ведущих к альтернативно-

му сплайсингу. Идентифицированные патогенные варианты в основном уникальны для каждой семьи, однако выявлены и повторяющиеся мутации (p.Arg424Ter [c.1270C>T], p.Phe100Tyr [c.299T>A] и p.Arg38Cys [c.112C>T]), указывающие на наличие горячих точек гена *STAMBP* (NP\_006454.1 and NM\_006463.4). Из 11 семей с подтвержденным молекулярно-генетическим исследованием диагнозом в 9 семьях были выявлены компаунд гетерозиготные патогенные варианты, в одном случае гомозиготный вариант (кровнородственный брак) и в одном из случаев однородительская дисомия [4].

В 2014 г. было опубликовано описание синдрома у двух братьев 7 и 12 лет арабского происхождения от кровнородственного брака. В отличие от других случаев заболевание характеризовалось более легким течением (позднее развитие эпилепсии, менее выраженный неврологический дефицит) [7]. Помимо описанных ранее симптомов, у больных были выявлены гипотиреоз и аутистическое поведение. Точный диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, в результате которого была выявлена патогенная мутация гена *STAMBP* в гомозиготном состоянии. Этот случай указывают на вари-

абельность клинических проявлений синдрома, окончательное подтверждение диагноза которого стало возможным благодаря молекулярной диагностике.

В нашем случае в гене *STAMBP* выявлены делеция в гетерозиготном состоянии NM\_006463.4:c.273delA и интронная замена NM\_006463.4: c.204-5 C>G в гетерозиготном состоянии, которая редко встречается в популяции по данным базы ExAc (0,000865%) и не описана в базах данных по мутациям HGMD. Обе мутации расцениваются как патогенные. Кроме того, выявлен полиморфный вариант NM\_006463.4 c.1218+12T>C в гетерозиготном состоянии, описанный в международной базе данных по полиморфизмам.

В заключении следует подчеркнуть, что аутосомно-рецессивный синдром микроцефалии с аномалиями капилляров представляет собой пример выделения нового наследственного синдрома сначала на основании специфической клинической картины и генеалогических данных, а затем выявления мутации, лежащей в основе заболевания.

**Конфликт интересов:** авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Carter MT, Geraghty MT, De La Cruz L, Reichard RR, Boccutto L, Schwartz CE, Clericuzio CL. A new syndrome with multiple capillary malformations, intractable seizures, and brain and limb anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 2011; 155A: 301–306.
2. Isidor B, Barbarot S, Beneteau C, Le Caignec C, David A. Multiple capillary skin malformations, epilepsy, microcephaly, mental retardation, hypoplasia of the distal phalanges: report of a new case and further delineation of a new syndrome. (Letter). *Am. J. Med. Genet.* 2011; 155A: 1458–1460.
3. Mirzaa GM, Paciorkowski AR, Smyser CD, Willing MC, Lind AC, Dobyys WB. The microcephaly-capillary malformation syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2011; 155A: 2080–2087.
4. McDonnell LM, Mirzaa GM, Alcantara D, Schwartzentruber J, Carter MT, Lee LJ, Clericuzio CL, Graham JM Jr, Morris-Rosendahl DJ, Polster T, Acsadi G, Townshend S, et al. Mutations in *STAMBP*, encoding a deubiquitinating enzyme, cause microcephaly-capillary malformation syndrome. *Nature Genet.* 2013; 45: 556–562.
5. McCullough J, Row PE, Lorenzo O, Doherty M, Beynon R, Clague MJ, Urbé S. Activation of the endosome-associated ubiquitin isopeptidase AMSH by STAM, a component of the multivesicular body-sorting machinery. *Curr. Biol.* 2006; 16: 160–165.
6. Kyuuma M, Kikuchi K, Kojima K, Sugawara Y, Sato M, Mano N, Goto J, Takeshita T, Yamamoto A, Sugamura K, Tanaka N. AMSH, an ESCRT-III associated enzyme, deubiquitinates cargo on MVB/late endosomes. *Cell Struct. Funct.* 2007; 31: 159–172.
7. Pavlović M, Neubauer D, Al Tawari A, Heberle LC. The microcephaly-capillary malformation syndrome in two brothers with novel clinical features. *Pediatr. Neurol.* 2014; 51 (4): 560–565.