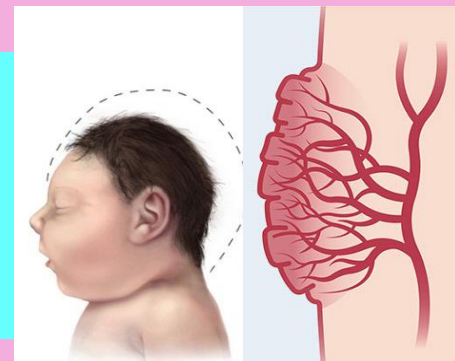


Редкий случай моногенного синдрома микроцефалии-капиллярных мальформаций (MIC-CAP Syndrome)

Голубева С.В, Зобикова О.Л.

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
Минск, 2025 г.



Актуальность

Редко диагностируемый синдром. Впервые описан в 2011 году. В литературе упоминается около 20 случаев с подтвержденным молекулярно-генетическим диагнозом. Характерно тяжелое течение заболевания с выраженным неврологическим и интеллектуальным дефицитом, в некоторых случаях летальным исходом в младенческом или детском возрасте. Прогноз для sibсов и меры профилактики напрямую зависят от результатов молекулярно-генетического тестирования.

Цель

Представить первое описание случая MIC-CAP синдрома в Беларуси.

Резюме

Синдром микроцефалии-капиллярных мальформаций (MIC-CAP) [OMIM#614261] - тяжелое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Фенотипические проявления представлены: прогрессирующей микроцефалией, глубокой умственной отсталостью, ранней фармакорезистентной эпилепсией, сосудистыми мальформациями на коже (капиллярными гемангиомами), у некоторых пациентов дисморфичными чертами лица, скошенным лбом, гипоплазией дистальных фаланг пальцев, врожденными пороками сердца.

Характерен дебют эпилептических приступов в неонатальном периоде.

Заболевание ассоциировано с изменениями в гене STAMBP (локус 2p13.1). Белок, кодируемый геном STAMBP, играет определенную роль в передаче сигнала для роста клеток, влияет на процессы аутофагии и вовлечен в сигнальный путь RAS-МАРК, что приводит к образованию капиллярных мальформаций (по этому признаку синдром включен в группу RAS-патий).

К настоящему времени выявлены различные типы мутаций гена STAMBP в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии: миссенс мутаций, нонсенс мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, интронные мутации, ведущих к альтернативному сплайсингу. Идентифицированные патогенные варианты в основном уникальны для каждой семьи, однако выявлены и повторяющиеся мутации.

Материалы и методы

Анамнестические, клинические, генеалогические данные пробанда; результаты общеклинического инструментального и лабораторного обследования; результаты генетического тестирования – цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови (стандартное кариотипирование G-banding), молекулярно-генетические исследования (MPLA, полное экзомное секвенирование SeGat); скрининговые исследования (профиль аминокислот и ацилкарнитинов, активность лизосомальных ферментов); медико-генетическое консультирование.

Результаты

Пробанд, мальчик, родился от 1 беремености доношенным с массой 3000 г., длиной 49 см., окружностью головы 31 см., оценкой по шкале Апгар 6/5 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет асфиксии в родах, дыхательных расстройств и судорожного синдрома. Ребенок дважды осмотрен генетиком в 4-х и 6-и месячном возрасте. Было обращено внимание на наличие множественного капиллярного кожного гемангиоматоза в области левого плеча и шеи, микроцефалию, скошенный лоб, выраженный неврологический дефицит, грубую задержку психомоторного развития, резистентность к противосудорожной терапии. На электроэнцефалограмме зафиксирована пароксизмальная активность. Последующее развитие ребенка сопровождалось повторяющимися генерализованными фармакорезистентными судорожными состояниями, прогрессирующей микроцефалией и тяжелой задержкой развития.

Проведено лабораторное генетическое обследование. Методом стандартного кариотипирования установлен кариотип 45,X[12]/46,XY[88]; по результатам селективного скрининга на наследственные болезни обмена диагностически значимых изменений не установлено; молекулярно-генетическим методом MPLA панель «Микроделеции» исключен ряд синдромов микрочромосомного дисбаланса; по результатам полного экзомного секвенирования SeGat выявлена патогенная миссенс мутация c.188A>G (p.Tyr63Cys) гена STAMBP, ранее описанная у других пациентов с синдромом MIC-CAP, в гомозиготном состоянии.

Вывод: Синдром микроцефалии-капиллярных мальформаций, обусловленный патогенным вариантом c.188A>G (p.Tyr63Cys) гена STAMBP (МКБ-10: Q87.8). Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Семье проведено медико-генетическое консультирование, уточнен прогноз для sibсов, определена профилактика.

Катамнез пробанда: летальный исход в детском возрасте.

Катамнез семьи: планируется деторождение.

Заключение

Микроцефалия является генетически гетерогенным состоянием. В диагностическом поиске причины заболевания используется широкий спектр генетических лабораторных тестов, затрачивается много временных, материальных, интеллектуальных ресурсов. Этот факт затрудняет постановку диагноза, не всегда приводит к результату, что, в свою очередь, не позволяет планировать меры профилактики.

Сочетание микроцефалии со специфическим диагностически значимым очевидным клиническим проявлением, а именно капиллярными мальформациями, позволяет заподозрить конкретный синдром MIC-CAP и ограничить объем лабораторного тестирования, определить адресную диагностику, уточнить прогноз и составить план профилактических мероприятий.

Методом выбора в диагностике синдрома MIC-CAP является исследование гена STAMBP.

Выявленный у пробанда кариотип 45,X[12]/46,XY[88] мозаичный по половым хромосомам с преобладанием нормального мужского клона не относится к представленному фенотипу, является случайным спонтанным событием, может иметь клиническое значение в период полового созревания.