

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-67-72>

Расширение фенотипа, или двойной удар по нервной системе: сочетание врожденного нарушения гликозилирования 1i-типа и синдрома Жубер 17-го типа

М.В. Шарова, Т.В. Маркова, А.Л. Чухрова, О.А. Щагина, Е.Л. Дадали

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Маргарита Викторовна Шарова sharova@med-gen.ru

Сочетание 2 генетических болезней у одного пациента, так называемый феномен double trouble, является редкой клинической ситуацией, которая существенно осложняет диагностический процесс. Особую трудность представляют случаи, когда оба заболевания поражают нервную систему, приводя к перекрывающимся фенотипам. Врожденные нарушения гликозилирования, включая редкий врожденный тип 1i, обусловленный вариантами в гене *ALG2*, характеризуются задержкой психомоторного развития, микроцефалией, судорогами, гепатомегалией и офтальмологическими нарушениями. Синдром Жубер, ассоциированный с вариантами в гене *CPLANE1*, проявляется аномалиями головного мозга, выраженной задержкой психомоторного развития, окуломоторными нарушениями и дыхательными расстройствами. Представлена пациентка с редким сочетанием врожденного нарушения гликозилирования 1i-типа и синдрома Жубер 17-го типа, обусловленных ранее не описанными вариантами в генах *ALG2* и *CPLANE1*. Случай подчеркивает сложность диагностики и необходимость комплексного подхода при ведении пациентов с множественными генетическими патологиями.

Ключевые слова: синдром Жубер, врожденное нарушение гликозилирования, *ALG2*, *CPLANE1*, феномен double trouble**Для цитирования:** Шарова М.В., Маркова Т.В., Чухрова А.Л. и др. Расширение фенотипа, или двойной удар по нервной системе: сочетание врожденного нарушения гликозилирования 1i-типа и синдрома Жубер 17-го типа. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):67–72.DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-67-72>

Phenotype expansion, or double trouble: the combination of congenital disorder of glycosylation type 1i and Joubert syndrome type 17

M.V. Sharova, T.V. Markova, A.L. Chukhrova, O.A. Shchagina, E.L. Dadali

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Margarita Viktorovna Sharova sharova@med-gen.ru

The co-occurrence of two genetic disorders in a single patient, so called double trouble phenomenon, is a rare clinical scenario that significantly complicates the diagnostic process. This is particularly challenging when both disorders affect the nervous system, leading to overlapping phenotypes. Congenital disorders of glycosylation, including the rare congenital 1i type caused by variants in the *ALG2* gene, are characterized by psychomotor delay, microcephaly, seizures, hepatomegaly, and ophthalmological abnormalities. Joubert syndrome, associated with variants in the *CPLANE1* gene, presents with brain malformations, severe psychomotor delay, oculomotor apraxia, and respiratory disturbances. In this study, we describe a patient with a rare combination of congenital disorders of glycosylation 1i type and Joubert syndrome type 17, caused by previously unreported variants in the *ALG2* and *CPLANE1* genes. This case highlights the diagnostic challenges and the need for a comprehensive approach in managing patients with multiple genetic disorders.

Keywords: Joubert syndrome, congenital disorder of glycosylation, *ALG2*, *CPLANE1*, double trouble phenomenon**For citation:** Sharova M.V., Markova T.V., Chukhrova A.L. et al. Phenotype expansion, or double trouble: the combination of congenital disorder of glycosylation type 1i and Joubert syndrome type 17. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2025;15(1):67–72. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-67-72>

Наличие 2 сопутствующих генетических патологий, или «двойная проблема» (double trouble), у одного пациента представляет собой редкий клинический феномен, который создает значительные диагностические сложности. Особую трудность представляет ситуация, при которой оба заболевания поражают один и тот же орган или разные структуры одной и той же системы с формированием перекрывающихся фенотипов. Врожденные нарушения гликозилирования (ВНГ) представляют собой группу редких наследственных метаболических расстройств, обусловленных дефектами разных этапов процесса гликозилирования белков или липидов. В настоящее время идентифицировано более 150 генетических вариантов ВНГ, и их список постоянно пополняется [1]. Заболевания обычно манифестируют в младенческом возрасте и характеризуются полиморфизмом клинических проявлений с вовлечением множества разных систем организма. Характерными симптомами являются задержка психомоторного развития, микроцефалия, судороги, нейропатия, аномалии развития дистальных отделов конечностей, гепато- и офтальмопатии, а также лицевые дисморфии в виде гипертелоризма, широкого корня носа, удлиненного сглаженного фильтра и др. [2, 3]. ВНГ 1i-типа — редкий аутосомно-рецессивный вариант, обусловленный патогенными вариантами в гене *ALG2*. Первые признаки отмечаются на 1-м году жизни и включают судорожные пароксизмы, грубую задержку психомоторного развития с последующим формированием интеллектуальной недостаточности, нарушением миелинизации головного мозга, гепатомегалией и нарушением процесса свертывания крови [4]. К настоящему времени в базе данных нуклеотидных вариантов HGMD описано лишь 4 патогенных варианта в гене *ALG2*, ассоциированных с фенотипом нарушения гликозилирования, а в базе данных ClinVar — 7.

Синдром Жубер представляет собой генетически и клинически гетерогенную группу цилиопатий, основными признаками которых являются аномалии развития структур мозжечка и ствола головного мозга, задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, окуломоторные нарушения и дыхательные расстройства [5, 6]. Выявлено более 40 генов, кодирующих белки, участвующие в функционировании ресничек разных клеток. Патогномичным диагностическим критерием синдрома Жубер при нейровизуализации является наличие признака «коренного зуба», обусловленного специфическими морфологическими изменениями в области среднего мозга и мозжечка [5]. Патогенные варианты в гене *CPLANE1* ассоциированы с 2 фенотипами: синдромом Жубер 17-го типа и орофациодигитальным синдромом 6-го типа. Белок *CPLANE1* локализуется в переходной зоне ресничек различных клеток, обеспечивая миграцию клеток и цилиогенез [7]. Показано, что пациенты с вариантами в гене *CPLANE1* могут иметь множественные врожденные пороки раз-

вития, типичные для цилиопатий [8]. В настоящее время выявлено более 130 разных патогенных вариантов в гене *CPLANE1*.

Цель работы — описать фенотипические особенности пациентки с крайне редким ВНГ 1i-типа, обусловленным ранее не описанными вариантами в гене *ALG2*, с сопутствующим синдромом Жубер 17-го типа, ассоциированным с впервые выявленными нуклеотидными вариантами в гене *CPLANE1*.

Было проведено комплексное обследование пробанда 5 мес из неродственной семьи. Для уточнения диагноза использовали генеалогический анализ, клиническое обследование и молекулярно-генетическое исследование. Молекулярно-генетическая диагностика осуществлялась путем секвенирования экзона на секвенаторе нового поколения IlluminaNextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2×75 п.о.). Для пробоподготовки использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 6277 генов, описанных как клинически значимые (набор SeqCap EZ HyperCap Workflow). Первичная обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina для анализа данных, который представлен на сайте <https://basespace.illumina.com>. Валидацию и сегрегацию выявленных вариантов у пробанда и его родителей выполняли методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Последовательности праймеров выбирали согласно референсной последовательности целевых участков генов *c5orf42* (*CPLANE1*) (NM_023073.3) и *ALG2* (NM_033087.3). Исследование спектра трансферринов проводили методом изоэлектрофокусирования с последующей иммунодетекцией.

У родителей пробанда получено письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое тестирование образцов крови и анонимную публикацию результатов исследования.

Клинический случай

Из анамнеза жизни пробанда известно, что девочка родилась от 3-й беременности, протекавшей на фоне анемии, токсикоза, умеренной преэклампсии, 2-х самостоятельных срочных родов на 38-й неделе. Масса тела при рождении — 3390 г, длина — 49 см, оценка по шкале Апгар — 4/7 баллов; обращали на себя внимание диффузная мышечная гипотония и арефлексия. Сразу после родов ребенку были проведены санация дыхательных путей и искусственная вентиляция легких через интубационную трубку в течение 3 мин. Два дня девочка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии, во время последней у пациентки отмечалась нестабильная сатурация 85–92 %. В связи с отсутствием сосательного рефлекса кормление осуществлялось через зонд и сопровождалось частыми срыгиваниями и рвотой. На 5-й день жизни девочка была переведена в отделение патологии новорожденных,

где у нее отмечались нистагм, адверсивные судорожные пароксизмы и миоклонии мышц кистей. В возрасте 3 мес осмотрена неврологом, офтальмологом и сурдологом с проведением электроэнцефалографического видеомониторинга, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и ультразвукового исследования внутренних органов. На электроэнцефалограмме зарегистрирована эпилептиформная активность в виде нерегулярно повторяющихся коротких разрядов полиспайковой активности амплитудой выше 5000 мкВ. МРТ головного мозга выявила признаки задержки миелинизации без структурных аномалий, ультразвуковое исследование брюшной полости — умеренную гепатомегалию, застойное желчное содержимое, признаки холестаза, офтальмоскопия — частичную атрофию диска зрительных нервов, сурдологическое обследование — двустороннюю нейросенсорную тугоухость I степени. По данным нефрологического обследования у пациентки обнаружена кристаллурия. В результате анализа содержания органических кислот в моче выявлено повышение концентраций адипиновой кислоты, субериновой кислоты, 4-гидроксифенилпирувата.

В возрасте 5 мес пациентка консультирована в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова врачом-генетиком с целью определения тактики молекулярно-генетической диагностики. При осмотре: микроцефалия с окружностью головы 36,5 см ($-4,23$ SD),

преждевременное закрытие большого родничка, рост 57 см ($-2,49$ SD), масса тела 4930 г ($-2,31$ SD). Кожа сухая с ихтиозеформным пластинчатым шелушением и гиперемией, большие в сгибах кистей и стоп, акромелия. Отмечались дисморфические черты строения в виде глазного гипертелоризма, широкого корня носа, деформированных, оттопыренных ушных раковин, тонкой верхней губы. В области поясницы при переворачивании ребенка на живот появлялась глубокая кожная складка (рис. 1, в). Также обнаружены двусторонний птоз и грубая задержка моторного и предречевого развития. Ребенок не держал голову, самостоятельно не переворачивался, не реагировал на звуки и не следил за игрушками. Высокие сухожильные рефлексy с рук и ног без патологических стопных знаков.

С целью уточнения диагноза пробанду проведено секвенирование клинического экзоза, по результатам которого выявлены 4 варианта неопределенного клинического значения. Два не описанных ранее гетерозиготных миссенс-варианта выявлены в гене *CPLANE1*: NM_023073.3:c.8512C>T, p.(His2838Tyr) и NM_023073.3:c.2596T>C, p.(Tyr866His). Два других не описанных ранее гетерозиготных варианта выявлены в гене *ALG2*, один из которых — миссенс-вариант NM_033087.3:c.1169G>T, p.(Gly390Val), а второй — делеция без сдвига рамки считывания NM_033087.3:c.395_397delAGA, p.(Lys132del). С помощью секвенирования по Сэнгеру ва-

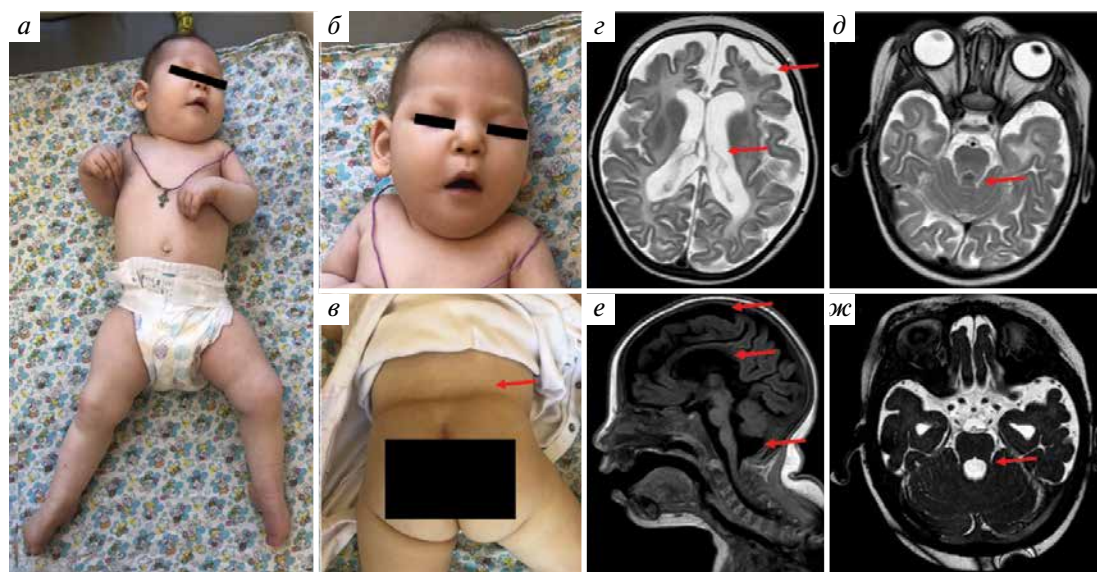


Рис. 1. Пробанд в возрасте 1 года: а — фенотип; б — лицевые дисморфии; в — поперечная поясничная складка (указана стрелкой); г — магнитно-резонансная томография головного мозга, T2-взвешенное изображение, аксиальный срез: выраженная корковая атрофия и вентрикуломегалия (указаны стрелками); д — магнитно-резонансная томография головного мозга, T2-взвешенное изображение, аксиальный срез: умеренное истончение верхних ножек мозжечка (указано стрелкой); е — магнитно-резонансная томография головного мозга, T1-взвешенное изображение, сагиттальный срез: корковая атрофия, гипоплазия мозолистого тела, киста задней черепной ямки (указаны стрелками); ж — магнитно-резонансная томография головного мозга, BFFE-изображение: умеренно выраженное истончение ножек мозжечка (указано стрелкой)

Fig. 1. Proband at age 1 year: а — phenotype; б — facial dysmorphism; в — transverse lumbar fold (arrow); г — brain magnetic resonance imaging, T2-weighted image, axial slice: pronounced cortical atrophy and ventriculomegaly (arrows); д — brain magnetic resonance imaging, T2-weighted image, axial slice: moderate thinning of the superior cerebellar peduncles (arrow); е — brain magnetic resonance imaging, T1-weighted image, sagittal slice: cortical atrophy, hypoplasia of the corpus callosum, and a posterior fossa cyst (arrows); ж — brain magnetic resonance imaging, BFFE image: moderately pronounced thinning of the cerebellar peduncles (arrow)

рианты в генах *CPLANE1* и *ALG2* были подтверждены у пробанда и находились в транс-положении.

Для уточнения диагноза в возрасте 1 года пациентка осмотрена повторно, проанализированы результаты проведенных инструментальных исследований. При осмотре выявлена выраженная микроцефалия — окружность головы составляла 38 см ($-5,65\text{ SD}$), стали более очевидны лицевые дисморфии (рис. 1, б), сохранялась грубая задержка темпов моторного и речевого развития. Ребенок не удерживал голову, не переворачивался, не сидел самостоятельно, не гулил и не произносил звуков и лишь кратковременно фиксировал взор. В неврологическом статусе доминировал спастический тетрапарез, ротаторный нистагм, снижение глоточного и небного рефлексов, гиперсаливация и окуломоторная апраксия, ротаторный среднеразмашистый нистагм. Также отмечались фармакорезистентные тонико-клонические пароксизмы, сопровождающиеся вскрикиванием и шумным дыханием, с частотой 15–50 раз в сутки и миоклонии в кистях. На электроэнцефалограмме в конвекситальных отделах полушарий регистрировались общемозговые изменения: отсутствие возрастных ритмов и эпилептиформность, представленная сочетанием комплекса пик—волна, множественными спайками и острыми волнами, амплитудой до 250 мкВ. При эхокардиографии выявлена гипертрофия стенок правого желудочка. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечены внутрипеченочный холестаз, увеличение размеров печени и снижение перистальтики кишечника. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены мелкие ателектазы легких. При исследовании свертываемости крови патологии не выявлено. Гастроэнтеролог диагностировал эрозивный рефлюкс-эзофагит. При офтальмологическом осмотре подтверждено наличие двусторонней атрофии дисков зрительных нервов, а при сурдологическом обследовании — нейросенсорной тугоухости II степени. МРТ головного мозга выявила грубую атрофию больших полушарий мозга с вторичным расширением субарахноидальных пространств и двусторонней вентрикуломегалией при компенсированной ликвородинамике, выраженную атрофию мозолистого тела, умеренное истончение ножек и червя мозжечка, кисту задней черепной ямки при нормальной структуре гемисфер мозжечка (рис. 1, г—ж).

Нами представлено описание редкого клинического случая сочетания синдрома ВНГ Ii-типа, ассоциированного с геном *ALG2*, и синдрома Жубер 17-го типа, ассоциированного с геном *CPLANE1*. Оба заболевания наследуются аутосомно-рецессивно, манифестируют в младенческом возрасте и характеризуются грубой задержкой психомоторного развития и патологией органов зрения, при этом каждое из них имеет специфические фенотипические признаки. К настоящему времени в гене *ALG2* зарегистрировано 10 патогенных нуклеотидных вариантов, приводящих к возникнове-

нию ВНГ Ii-типа, однако детальное описание клинической картины представлено лишь у отдельных пациентов. Заболевание было впервые описано С. Thiel и соавт. в 2003 г. у пациентки с умственной отсталостью, судорогами, колобомой радужной оболочки, гепатомегалией, нарушением свертываемости крови и дефектом миелинизации в течение 1-го года жизни. В качестве функционального исследования, косвенно подтверждающего влияние выявленных нуклеотидных вариантов на патогенез заболевания, использовалось изоэлектрофокусирование трансферринов сыворотки, которое показало увеличенное количество ди- и асиалотрансферрина за счет тетрасиалотрансферрина, являющееся характерной чертой наследственных болезней, обусловленных нарушением гликозилирования белков [4]. В 2021 г. описаны 3 пациента, у которых фенотип был представлен выраженной микроцефалией, задержкой психомоторного развития и судорогами, при этом у 2 пациентов кроме основных неврологических признаков также выявлена двусторонняя тугоухость, а у 1 пациента — гастроэзофагеальный рефлюкс [9]. Описанных ранее нарушений свертываемости крови и гепатомегалии выявлено не было. В 2024 г. описан пациент с вариантами в гене *ALG2* с выраженной задержкой психомоторного развития, судорогами, лицевыми дисморфиями и гастроэзофагеальным рефлюксом, при этом у него не было микроцефалии, патологии органов зрения и нарушения свертываемости крови [10]. Таким образом, даже у небольшой группы описанных на сегодняшний день пациентов отмечается широкий полиморфизм клинических проявлений. Наблюдаемая нами пациентка имела основные признаки болезни, необходимые и достаточные для установления диагноза ВНГ Ii-типа: выраженную задержку психомоторного развития, микроцефалию, судороги, гепатомегалию, нейросенсорную тугоухость, нистагм и дисморфические черты строения. Для подтверждения диагноза было проведено исследование изоэлектрофокусирования трансферринов плазмы крови, которое выявило аномальный спектр трансферринов, характерный для данной группы болезней.

Наряду с этим у пациентки обнаружены характерные признаки синдрома Жубер 17-го типа, ассоциированного с геном *CPLANE1*: мышечная гипотония, эпизоды апноэ и гипервентиляции в период новорожденности и младенческом возрасте, окуломоторная апраксия, выраженная задержка моторного и психоречевого развития. В настоящее время в базе данных HGMD описано более 150 патогенных вариантов в гене *CPLANE1*. Большинство описанных пациентов имеют фенотип типичного синдрома Жубер или фенотип орофациодигитального синдрома 6-го типа с полиморфными клиническими проявлениями. Считается, что диагностическим признаком синдрома Жубер является наличие сложной аномалии соединения

среднего и заднего мозга, которая часто описывается как симптом «коренного зуба» при проведении МРТ головного мозга. Для нее характерно наличие удлинённых верхних ножек мозжечка, гипоплазии или аплазии червя мозжечка и углубления межжелудочковой борозды. Однако, согласно данным литературы, эти патологии не всегда выявляются при нейровизуализации и могут быть замаскированы другими изменениями центральной нервной системы. Имеются сообщения о том, что наличие аномалии Денди–Уокера может маскировать МРТ-признаки «коренного зуба» вследствие кисты задней черепной ямки и выраженной гидроцефалии [11], а также о том, что признак «коренного зуба» может быть выражен не у всех пациентов с синдромом Жубер, а изменения проявляются лишь небольшим истончением верхних ножек мозжечка и умеренной гипоплазией червя [12]. Более того, Y. Qin и соавт. представили описание пациента с 2 патогенными вариантами в гене *CPLANE1* в компаунд-гетерозиготном состоянии с отсутствием признака «коренного зуба» по данным МРТ. У пациента в фенотипе отмечены только расширение IV желудочка, наличие кист в почке и полидактилия, при этом гипоплазия червя или удлинение ножек мозжечка у пациента не описаны [13]. Стоит обратить внимание на то, что частичная атрофия зрительных нервов и двусторонний птоз верхнего века, отмеченный в нашем случае, не описаны у пациентов с ВНГ 1i-типа, в то время как для синдрома Жубер характерны разные варианты патологии органов зрения (ретинопатия, атрофия зрительных нервов, колобома, а также окуломоторная апраксия, нистагм, страбизм и птоз верхнего века). Согласно крупному метаанализу S.F. Wang и соавт., атрофия дисков зрительных нервов встречается в 60 % и более случаев при синдроме Жубер, а билатеральный птоз — у 30 % пациентов [14]. Также, учитывая поражение среднего мозга, у пациентов с синдромом Жубер описаны дыхательные расстройства, наиболее характерными из которых являются эпизоды гипервентиляции или апноэ [15]. У нашей пациентки в период новорожденности и младен-

ческом возрасте были отмечены респираторные нарушения, сопровождающиеся снижением сатурации до 85 %, однако генез этих приступов установлен не был. Таким образом, у наблюдаемой пациентки были выявлены множественные клинические признаки, характерные для синдрома Жубер, включая задержку психомоторного развития, нистагм, частичную атрофию зрительных нервов, дыхательные нарушения и гидроцефалию. Однако на этапе первичного обследования диагноз не был установлен в связи с отсутствием специфических изменений при проведении нейровизуализации. Подозрение на синдром возникло лишь после выполнения молекулярно-генетического анализа, в ходе которого были идентифицированы 2 варианта неопределённого значения в гене *CPLANE1*, находящиеся в транс-положении. С целью реклассификации выявленных вариантов в вероятно патогенные требуется дальнейшее проведение функциональных исследований.

У представленной пациентки выявлены признаки 2 болезней, которые определяли значительную тяжесть клинических проявлений. Общими неспецифическими признаками были задержка темпов психомоторного развития и нистагм, однако наряду с ними отмечались и специфические признаки, характерные для каждого заболевания, что приводило к расширению и утяжелению клинических симптомов (рис. 2). Важно отметить, что на этапе осмотра и анализа клинических проявлений предположить наличие 2 наследственных заболеваний было невозможно. Только проведение молекулярно-генетического исследования с углубленным клиническим анализом поставило вопрос о возможном наличии у пациентки 2 наследственных заболеваний, что крайне важно как для определения объема дальнейшего наблюдения, так и для адекватного медико-генетического консультирования в семье.

В результате широкого использования методов массового параллельного секвенирования участились случаи диагностики 2 наследственных заболеваний у одного пациента. Часто основные симптомы болезней обусловлены поражением разных структур нервной

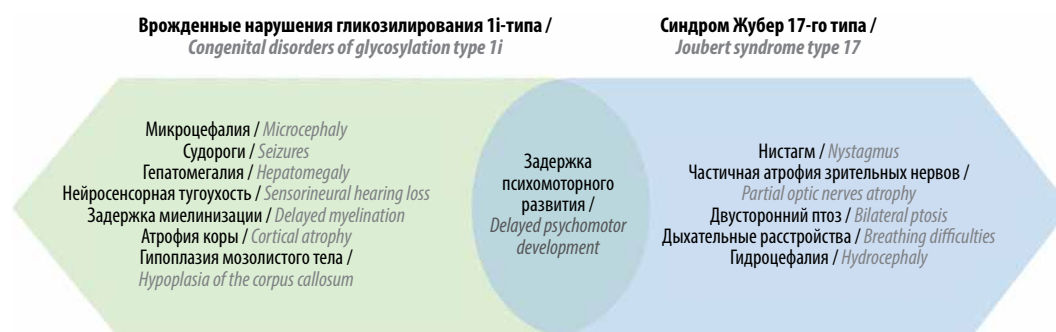


Рис. 2. Симптомы врожденных нарушений гликозилирования 1i-типа и синдрома Жубер 17-го типа, выявленные у пробанда

Fig. 2. Symptoms of congenital disorders of glycosylation type 1i and Joubert syndrome type 17 identified in a proband

системы, что приводит к формированию более тяжелого фенотипа в результате кумулятивного эффекта нарушения функции белковых продуктов обоих генов.

Это обстоятельство необходимо иметь в виду при трактовке результатов молекулярно-генетического исследования пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Francisco R., Brasil S., Poejo J. et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): State of the art in 2022. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):329. DOI: 10.1186/s13023-023-02879-z
2. Francisco R., Marques-da-Silva D., Brasil S. et al. The challenge of CDG diagnosis. *Mol Genet Metab* 2019;126:1–5. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.11.003
3. Ferreira C.R., Altassan R., Marques-Da-Silva D. et al. Recognizable phenotypes in CDG. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:541–53. DOI: 10.1007/s10545-018-0156-5
4. Thiel C., Schwarz M., Peng J. et al. A new type of congenital disorders of glycosylation (CDG-Ii) provides new insights into the early steps of dolichol-linked oligosaccharide biosynthesis. *J Biol Chem* 2003;278:22498–505. DOI: 10.1074/JBC.M302850200
5. Bonnard C., Shboul M., Tonekaboni S.H. et al. Novel mutations in the ciliopathy-associated gene *CPLANE1* (*C5orf42*) cause OFD syndrome type VI rather than Joubert syndrome. *Eur J Med Genet* 2018;61:585–95. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.03.012
6. Yusifov E., Schaettin M., Dumoulin A. et al. The primary cilium gene *CPLANE1* is required for peripheral nervous system development. *Dev Biol* 2025;519:106–21. DOI: 10.1016/j.ydbio.2024.12.008
7. Bachmann-Gagescu R., Dempsey J.C., Phelps I.G. et al. Joubert syndrome: A model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet* 2015;52:514–22. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103087
8. Maria Bernard L., Quisling R.G., Rosainz L.C. et al. Molar tooth sign in Joubert syndrome: Clinical, radiologic, and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999;14:368–76. DOI: 10.1177/088307389901400605
9. Papazoglu G.M., Cubilla M., Pereyra M. et al. Mass spectrometry glycophenotype characterization of ALG2-CDG in Argentinean patients with a new genetic variant in homozygosis. *Glycoconj J* 2021;38(2):191–200. DOI: 10.1007/s10719-021-09976-w
10. Martínez Duncker I., Mata-Salgado D., Shammam I. et al. Case report: Novel genotype of ALG2-CDG and confirmation of the heptasaccharide glycan (NeuAc-Gal-GlcNAc-Man2-GlcNAc2) as a specific diagnostic biomarker. *Front Genet* 2024;15:1363558. DOI: 10.3389/fgene.2024.1363558
11. Sartori S., Ludwig K., Fortuna M. et al. Dandy–Walker malformation masking the molar tooth sign: An illustrative case with magnetic resonance imaging follow-up. *J Child Neurol* 2010;25:1419–22. DOI: 10.1177/0883073810370477
12. D'Abusco F., Arrigoni F., Serpieri V. et al. Get your molar tooth right: Joubert syndrome misdiagnosis unmasked by whole-exome sequencing. *Cerebellum* 2022;21:1144–50. DOI: 10.1007/s12311-021-01350-8
13. Qin Y., Yao Y., Liu N. et al. Prenatal whole-exome sequencing for fetal structural anomalies: A retrospective analysis of 145 Chinese cases. *BMC Med Genomics* 2023;16:262. DOI: 10.1186/s12920-023-01697-3
14. Wang S.F., Kowal T.J., Ning K. et al. Review of ocular manifestations of Joubert syndrome. *Genes (Basel)* 2018;9:605. DOI: 10.3390/genes9120605
15. Ju-Wang J.-D., Dempsey J.C., Zhang C. et al. Sleep and breathing in children with Joubert syndrome and a review of other rare congenital hindbrain malformations. *Ther Adv Respir Dis* 2025;19:17534666241308405. DOI: 10.1177/17534666241308405

Вклад авторов

М.В Шарова: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Т.В. Маркова: получение и анализ данных;
А.Л. Чухрова, О.А. Шагина: проведение молекулярно-генетического анализа;
Е.Л. Дадали: координация исследования, разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание и финальное редактирование статьи.

Authors' contributions

M.V. Sharova: research design development, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;
T.V. Markova: obtaining and analyzing data;
A.L. Chukhrova, O.A. Shchagina: molecular genetic analysis;
E.L. Dadali: coordination of the study, research design development, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing and final editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В Шарова / M.V. Sharova: <https://orcid.org/0000-0003-3148-6915>
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
А.Л. Чухрова / A.L. Chukhrova: <https://orcid.org/0000-0002-5474-4713>
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. У родителей пробанда получено письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое тестирование образцов крови и анонимную публикацию результатов исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The proband's parents signed written informed consent for molecular genetic testing of blood samples and anonymous publication of the study results.

Статья поступила: 17.02.2025. **Принята к публикации:** 24.03.2025. **Опубликована онлайн:** 29.04.2025.

Article submitted: 17.02.2025. **Accepted for publication:** 24.03.2025. **Published online:** 29.04.2025.