

Для цитирования: Жалсанова И.Ж., Фонова Е.А., Ербунова Д.Н., Петрова В.В., Киреева Т.Н., Сеитова Г.Н., Зернов Н.В., Скрябин Н.А. Клинический случай: новый вариант в гене *NF1* у пациента с нейрофиброматозом 1-го типа. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 152–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-152-158

For citation: Zhalsanova I.Zh., Fonova E.A., Erbuova D.N., Petrova V.V., Kireeva T.N., Seitova G.N., Zernov N.V., Skryabin N.A. A novel variant of *NF1* gene in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 152–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-152-158

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: НОВЫЙ ВАРИАНТ В ГЕНЕ *NF1* У ПАЦИЕНТА С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1-ГО ТИПА

И.Ж. Жалсанова^{1,2}, Е.А. Фонова¹, Д.Н. Ербунова¹, В.В. Петрова¹,
Т.Н. Киреева¹, Г.Н. Сеитова¹, Н.В. Зернов³, Н.А. Скрябин^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

³ООО «Биотехнологический кампус»
Россия, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Аннотация

Актуальность. Нейрофиброматоз 1 типа – распространенное наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное патогенными генетическими вариантами в гене *NF1*, расположенном на хромосоме 17q11.2. Заболевание характеризуется высокой аллельной гетерогенностью и отсутствием четких гено-фенотипических корреляций, за исключением крупных делеций, ассоциированных с более тяжелым фенотипом. Клинически нейрофиброматоз характеризуется наличием множественных (≥ 6) пятен цвета «кофе с молоком», нейрофибромами любого типа или плексиформными нейрофибромами, веснушками в подмышечных или паховых областях, гамартоматозными узелками Лиша радужной оболочки, глиомой зрительного нерва и костной дисплазией. В связи с этим описание каждого нового генетического варианта имеет существенное значение для расширения спектра известных вариантов и совершенствования молекулярной диагностики. **Описание клинического случая.** Описывается клиническое и молекулярно-генетическое обследование мальчика 10 лет, у которого с раннего детства отмечаются множественные пятна цвета «кофе с молоком», нарушение речи, гипотрофия I степени, рахит, последствия перинатального поражения ЦНС, миотонический синдром и темповая задержка моторного развития. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки очагового поражения обоих полушарий, червя мозжечка, подкорковых ядер слева, выявлена глиома правого зрительного нерва. На основании клинических критериев диагностирован нейрофиброматоз 1 типа. Проведено полногеномное секвенирование ДНК с последующим биоинформатическим анализом и подтверждением результатов прямым секвенированием по Сэнгеру. Выявлен ранее не описанный сложный вероятно патогенный вариант NM_001042492.3:c.4060_4068 delinsC гена *NF1* в гетерозиготном состоянии. Данный вариант приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременной термации трансляции после синтеза 23 аминокислот (p.Ser1354Leufs*23). Данный вариант отсутствует в доступных популяционных базах данных генетических вариантов. **Заключение.** В результате полногеномного секвенирования выявлен новый патогенный вариант в гене *NF1*, ассоциированный с развитием нейрофиброматоза 1 типа. Полученные данные расширяют спектр вариантов при данной патологии и могут быть использованы при медико-генетическом консультировании, а также в алгоритмах молекулярно-генетической диагностики пациентов с подозрением на нейрофиброматоз 1 типа.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, нейрофибромы, *NF1*, массовое параллельное секвенирование, пятна цвета «кофе с молоком», секвенирование генома, глиома зрительного нерва.

A NOVEL VARIANT OF *NF1* GENE IN A PATIENT WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: A CASE REPORT

I.Zh. Zhalsanova^{1,2}, E.A. Fonova¹, D.N. Erburova¹, V.V. Petrova¹, T.N. Kireeva¹, G.N. Seitova¹, N.V. Zernov³, N.A. Skryabin^{1,2}

¹Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science

10, Naberezhnaya Ushaiki St., Tomsk, 634050, Russia

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

³Biotech Campus LLC

16/10, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Background. Neurofibromatosis type 1 is a common hereditary autosomal dominant disorder caused by pathogenic genetic variants in the *NF1* gene located on chromosome 17q11.2. The disease is characterized by high allelic heterogeneity and the absence of clear genotypic correlations, with the exception of large deletions associated with a more severe phenotype. Clinically, neurofibromatosis is characterized by the presence of multiple (≥ 6) "café-au-lait" spots, neurofibromas of any type or plexiform neurofibromas, freckles in the axillary or inguinal areas, hamartomatous Lisch nodules of the iris, optic glioma, and bone dysplasia. Therefore, the description of each new genetic variant is essential for expanding the spectrum of known variants and improving molecular diagnostics. **Case Report.** The article describes a clinical and molecular genetic study of a 10-year-old boy. Since early childhood, the patient has had multiple "café-au-lait" spots, speech impairment, grade 1 hypotrophy, rickets, sequelae of perinatal CNS damage, myotonic syndrome, and a delay in motor development. Magnetic resonance imaging of the brain revealed signs of focal damage to both hemispheres, the cerebellar vermis, and the left subcortical nuclei, and a glioma of the right optic nerve was detected. Neurofibromatosis type 1 was diagnosed based on clinical criteria. Whole-genome DNA sequencing was performed, followed by bioinformatics analysis and confirmation of the results by direct Sanger sequencing. A previously undescribed complex, likely pathogenic variant NM_001042492.3:c.4060_4068delinsC of the *NF1* gene was identified in the heterozygous state. This variant leads to a reading frameshift and premature translation termination after the synthesis of 23 amino acids (p.Ser1354Leufs*23). This variant is not present in available population genetic variant databases. **Conclusion.** Thus, whole-genome sequencing identified a new pathogenic variant in the *NF1* gene associated with the development of neurofibromatosis type 1. The obtained data expand the range of variants for this pathology and can be used in medical genetic counseling, as well as in algorithms for molecular genetic diagnostics of patients with suspected neurofibromatosis type 1.

Key words: Neurofibromatosis, neurofibromas, *NF1*, massively parallel sequencing, café-au-lait spots, genome sequencing, optic nerve glioma.

Введение

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) является одним из наиболее распространенных фактоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью, характеризующихся предрасположенностью к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей нервной системы, а также множественными кожными, неврологическими и скелетными проявлениями [1]. Заболеваемость составляет приблизительно 1 случай на 2 500–3 000 новорожденных, причем около 50 % случаев обусловлены *de novo* мутациями [2, 3]. Данных по заболеваемости НФ1 в России нет ввиду отсутствия широкомасштабных эпидемиологических исследований. Учитывая уровень рождаемости, ежегодно в стране появляется на свет приблизительно 530 детей с данной патологией [4]. Нейрофиброматоз 1 типа характеризуется вы-

раженным клиническим полиморфизмом, прогрессирующим течением, полиорганностью поражений и высокой частотой осложнений. В этой работе мы рассказываем о клиническом наблюдении пациента с симптомами НФ1. Для установления молекулярно-генетического диагноза заболевания пациенту и его матери проведено полногеномное секвенирование, в результате которого идентифицировали новый вероятно патогенный вариант NM_001042492.3:c.4060_4068delinsC гена *NF1*.

Материал и методы

В исследование включена семья с подозрением на нейрофиброматоз 1 типа у пробанда. Исследование проводилось с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Получено информированное согласие всех членов семьи на

участие в обследовании. Исследование выполнено с использованием оборудования центра коллективного пользования «Медицинская геномика» на базе НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ и одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Массовое параллельное секвенирование образцов семьи проведено в рамках совместной научно-исследовательской программы Национальная генетическая инициатива «100 000 + Я» на базе ООО «Биотехнологический кампус» с использованием технологии DNBSEQ.

Обработка данных секвенирования проведена согласно best practices GATK для «Germline SNPs Indels» с использованием набора программ GATK4. Оценка качества прочтений осуществлялась с помощью программы Qualimap. Выравнивание прочтений на целевые последовательности генов (GRCh38/hg38) осуществлялось с помощью BWA. Длина прочтений составила 2×101 п.н. Для каждого образца число прочтений Q10 составило не менее 90 % от числа прочтений, полученных в результате секвенирования. Для аннотирования использовалась программа Annovar. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы базы данных OMIM, ClinVar, gnomAD v4.1.0 exomes, HPO и литературные данные. Секвенирование по Сэнгеру было проведено в обоих направлениях в области идентифицированного варианта на образцах ДНК пробанда и его матери. Были использованы следующие праймеры для полимеразной цепной реакции (ПЦР): прямой (5'-TTCCAATGAAGTCTACACGTTGC-3'); обратный (5'-ATTTCAGCCACATCCATCATACC-3').

Описание клинического случая

В генетическую клинику НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ обратились мать и сын с подозрением на нейрофиброматоз I типа. Мальчик, 10 лет, с жалобами на множественные пятна цвета «кофе с молоком» различной степени окрашивания и размера. У ребенка отмечают нарушение речи, дефицит массы тела. Ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в сроке 9 нед, эрозии шейки матки, острого респираторного заболевания средней степени тяжести, а также носительства вируса простого герпеса и цитомегаловируса. Роды вторые, срочные, на 39-й нед гестации. Масса тела при рождении составила 3320 г, длина – 51 см. Оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. В период новорожденности отмечалась желтушность кожных покровов, сохранявшаяся до 3 нед жизни. В возрасте 1 мес выявлены множественные гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком» (café-au-lait) с последующей тенденцией к увеличению их количества. В возрасте двух лет пациент находился в отделении психоневрологии с основным клиническим диагнозом: нейрофибро-

матоз I типа; сопутствующие: гипотрофия I степени, рахит, последствия перинатального поражения ЦНС, миотонический синдром и темповая задержка моторного развития. По результатам МРТ головного мозга выявлены признаки очагового поражения обоих полушарий, червя мозжечка, подкорковых ядер слева. Впервые описаны МР-признаки глиомы правого зрительного нерва. В динамике до 2022 г. при ежегодном мониторинге отрицательной динамики не отмечалось. По данным МРТ от 2023 г. отмечены увеличение размеров крупного очага в области базальных ядер справа, появление нового очага в правых отделах валика мозолистого тела (размером до $3,0 \times 6,0$ мм). Заключение: многоочаговое поражение обоих полушарий, червя мозжечка, моста, таламусов, мозолистого тела; глиома правого зрительного нерва; арахноидальные ликворные кисты малых размеров (полюс левой височной доли, четверохолмная и ретроцеребеллярная цистерны). Офтальмологический статус: в 2022 г. – гиперметропия слабой степени обоих глаз. Частичная атрофия зрительного нерва справа под вопросом; в 2023 г. диагностирован гиперметропический астигматизм обоих глаз; подтверждена глиома диска зрительного нерва правого глаза. Гамартом радужной оболочки глаз (узелки Лиша), а также изменений со стороны костной системы не выявлено.

По данным объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное, рост 123 см, вес 20,5 кг (гипотрофия I степени). Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Лимфатические узлы не увеличены. Со стороны внутренних органов без патологии. На теле отмечаются множественные пятна (более 30) цвета «кофе с молоком» различной локализации и размеров. Отмечаются как мелкие множественные очаги (менее 0,5 см в диаметре), так и крупные гиперпигментированные зоны до 8 см. Нарушение речи. По данным генеалогического исследования наследственный анамнез не отягощен.

Был проведен поиск патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с направительным диагнозом, методом полногеномного секвенирования (пробанд, мать). По результатам полногеномного секвенирования (поиск однонуклеотидных вариантов и вариаций числа копий ДНК) выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (chr17:31249069TCCTCAGAA>C, NM_001042492.3, c.4060_4068delinsC, p.Ser1354Leufs*23) в 30 из 58 экзонов гена NF1 в гетерозиготном состоянии, с глубиной покрытия 11х (рис. 1).

Согласно базе данных OMIM, патогенные варианты в гене NF1 приводят к НФ1 с аутосомно-доминантным типом наследования (#162200). В базе данных gnomADv4.1.0 вариант не встречается. В базе данных популяционных частот

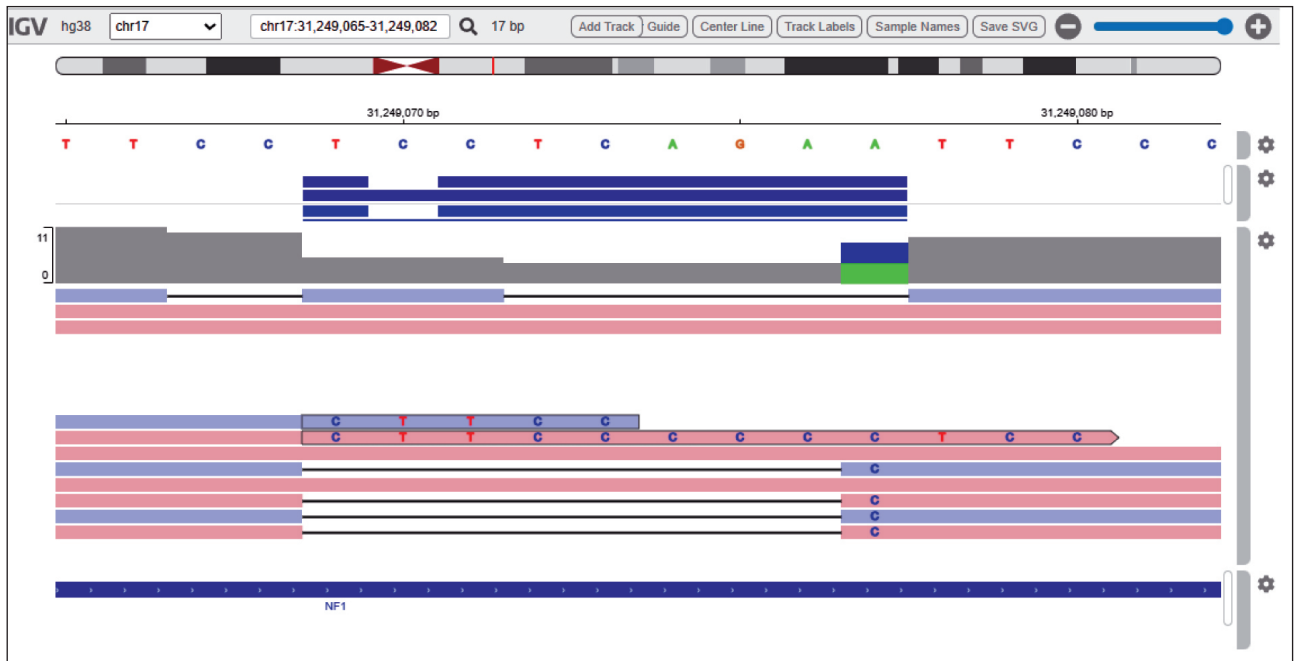


Рис. 1. NGS сиквенс пробанда (IGV browser). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Proband NGS sequencing (IGV browser). Note: created by the authors

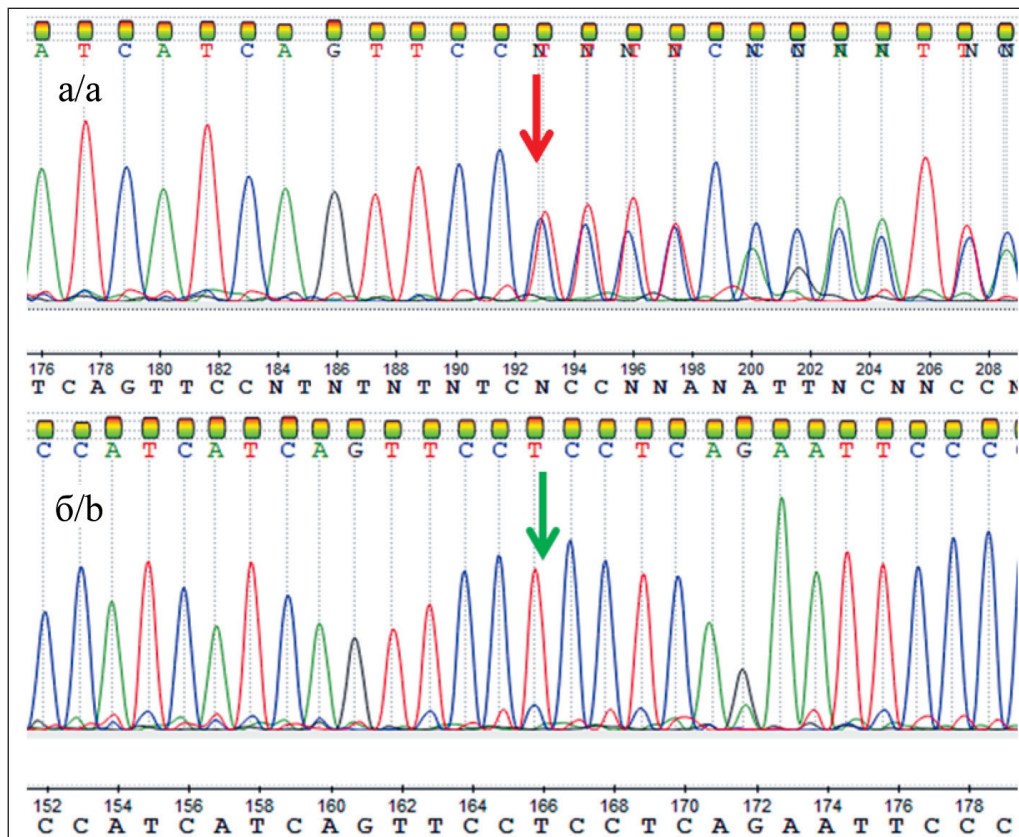


Рис. 2. Секвенирование по Сэнгеру у пробанда (а) и матери (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Sanger sequencing of proband (a) and proband's mother (b). Note: created by the authors

генетических вариантов населения Российской Федерации данный вариант также не обнаружен. В базе данных ClinVar вариант не описан. По совокупности сведений выявленный вариант нуклеотидной последовательности следует расценивать

как патогенный вариант, имеющий возможное отношение к фенотипу. Вариант подтвержден секвенированием по методу Сэнгера у пробанда в гетерозиготном состоянии и не выявлен у матери пробанда (рис. 2).

Обсуждение

Нейрофиброматоз I типа (neurofibromatosis type 1 #162200) вызывается гетерозиготными вариантами в гене нейрофибромина (*NF1* *613113), расположенного на хромосоме 17q11. Ген *NF1* отвечает за синтез белка-онкосупрессора нейрофибромина, который преимущественно экспрессируется в клетках нейроэктодермального происхождения: нейронах, клетках Шванна (леммоцитах), олигодендроцитах и лейкоцитах. Нейрофибрин регулирует пролиферацию, миграцию, апоптоз, рост аксонов и развитие цитоскелета клетки через сигнальные пути Ras/MAPK, Akt/mTOR, ROCK/LIMK/cofilin и cAMP/PKA. Более 80 % патогенных вариантов в гене *NF1* приводят к синтезу нефункционального белка или полному отсутствию транскрипта [5]. Наиболее часто встречаются делеции всего гена *NF1*, инсерции или делеции со сдвигом рамки считывания, а также варианты нарушения сплайсинга [6].

Золотым стандартом диагностики нейрофиброматоза является первоочередное исключение делеции гена *NF1* (метод FISH, MLPA), а уже в дальнейшем, если патогенный вариант не выявлен, поиск более редких вариантов с использованием методов NGS (секвенирование гена, панели генов, полноэкзомное/полногеномное секвенирование). При этом полногеномное секвенирование позволяет идентифицировать как микроделеции/микродупликации (моногенные и полигенные), так и варианты в кодирующих и не кодирующих частях генома, что позволит в дальнейшем ускорить диагностику более редких форм нейрофиброматоза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adam M.P., Bick S., Mirzaa G.M., et al., editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993–2026. (Friedman J.M. Neurofibromatosis 1). [Internet]. [cited 26.03.2026]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>.
2. Evans D.G., Howard E., Giblin C., Clancy T., Spencer H., Huson S.M., Lalloo F. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(2): 327–32. doi: 10.1002/ajmg.a.33139.
3. Koczkowska M., Callens T., Chen Y., et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat*. 2020; 41(1): 299–315. doi: 10.1002/humu.23929.
4. Нейрофиброматоз I типа. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков и др.

В представленном клиническом случае в результате полногеномного секвенирования у пациента идентифицирован сложный вариант p.Ser1354Leufs*23, локализованный в 30-м экзоне гена *NF1*. Данная перестройка представляет собой делецию 8 нуклеотидов с инсерцией C, что с высокой вероятностью приводит к нарушению рамки считывания и вероятному синтезу нефункционального белка. Таким образом, данный вариант относится к категории вариантов с потерей функции (Loss-of-Function, LoF). Согласно базе данных Clinvar на март 2026 г., варианты LoF в гене *NF1* составляют около 77 % [7]. Клиническая картина у пациента полностью соответствует спектру проявлений, описанному для LoF-вариантов: множественные (>30) гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком», глиома зрительного нерва, подтвержденная нейровизуализацией, многоочаговое поражение головного мозга, задержка психо-речевого развития и гипотрофия.

Заключение

Идентифицированный вариант c.4060_4068delinsC приводит к клинической картине классического нейрофиброматоза I типа с прогрессирующей глиомой зрительного нерва. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза позволило не только верифицировать нозологию, но и отнести пациента к группе высокого риска развития опухолевых осложнений, что определяет необходимость строгого динамического наблюдения мультидисциплинарной командой.

M., 2023. 143 с. [*Neurofibromatosis type 1*. Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists, et al. Moscow, 2023. 143 p. (in Russian)]. [Internet]. [cited 26.03.2026]. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php>. (in Russian)].

5. Trovó-Marqui A.B., Tajara E.H. Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genetics*. 2006; 70(1): 1–13. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00639.x.

6. Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(1): 1–14. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.

7. ClinVar [Internet]. [cited 26.03.2026]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>.

Поступила/Received 21.04.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 26.05.2026

Принята к публикации/Accepted 10.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жалсанова Ирина Жаргаловна, младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук; младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9882-3730. Researcher ID (WOS): X-7377-2018. Author ID (Scopus): 57207774844. ORCID: 0000-0001-6848-7749.

Фонова Елизавета Алексеевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): AAF-4294-2019. Author ID (Scopus): 57217150294. ORCID: 0000-0002-1338-5451.

Ербунова Дарья Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): LVS-2946-2024. ORCID: 0009-0004-3444-9460.

Петрова Валерия Викторовна, педиатр, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-4400-994X.

Киреева Татьяна Николаевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7448-2016. Researcher ID (WOS): ABD-1630-2020. Author ID (Scopus): 56507034500. ORCID: 0000-0002-7255-5756.

Сейтова Гульнара Наримановна, кандидат медицинских наук, главный врач генетической клиники, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-8421-1416.

Зернов Николай Владимирович, кандидат биологических наук, специалист по биостатистике и анализу данных, ООО «Биотехнологический кампус» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9605-4867. Researcher ID (WOS): AAC-2707-2020. Author ID (Scopus): 57190218290. ORCID: 0000-0003-2391-481X.

Скрябин Николай Алексеевич, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук; научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; руководитель ЦКП «Медицинская геномика», Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3416-4105. Researcher ID (WOS): A-7862-2014. Author ID (Scopus): 54421211400. ORCID: 0000-0002-2491-3141.

ВКЛАД АВТОРОВ

Жалсанова Ирина Жаргаловна: анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы.

Фонова Елизавета Алексеевна: анализ полученных данных, редактирование текста.

Ербунова Дарья Николаевна: анализ полученных данных, редактирование текста.

Петрова Валерия Викторовна: редактирование текста.

Киреева Татьяна Николаевна: анализ полученных данных, редактирование текста.

Сейтова Гульнара Наримановна: редактирование текста.

Зернов Николай Владимирович: редактирование текста.

Скрябин Николай Алексеевич: концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 075-00490-25-04 (Регистрационный номер темы 125042105351-3).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 28.03.24).

Благодарности

Массовое параллельное секвенирование образцов выполнено Обществом с ограниченной ответственностью «Биотехнологический кампус» в рамках Национальной генетической инициативы «100 000 + Я».

ABOUT THE AUTHORS

Irina Zh. Zhalsanova, Junior Researcher, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science; Junior Researcher, Laboratory of Tumor Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): X-7377-2018. Author ID (Scopus): 57207774844. ORCID: 0000-0001-6848-7749.

Elizaveta A. Fonova, MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAF-4294-2019. Author ID (Scopus): 57217150294. ORCID: 0000-0002-1338-5451.

Daria N. Erbuova, Junior Researcher, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): LVS-2946-2024. ORCID: 0009-0004-3444-9460.

Valeria V. Petrova, MD, Pediatrician, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4400-994X.

Tatiana N. Kireeva, PhD, Research Scientist, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABD-1630-2020. Author ID (Scopus): 56507034500. ORCID: 0000-0002-7255-5756.

Gulnara N. Seitova, MD, PhD, Chief Physician of the Genetic Clinic, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8421-1416.

Nikolai V. Zernov, PhD, Biostatistics and Data Analysis Specialist, Biotech Campus LLC (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAC-2707-2020. Author ID (Scopus): 57190218290. ORCID: 0000-0003-2391-481X.

Nikolay A. Skryabin, MD, PhD, Head of the Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science; Research Scientist, Laboratory of Tumor Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science; Head of the Center for Collective Use “Medical Genomics”, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7862-2014. Author ID (Scopus): 54421211400. ORCID: 0000-0002-2491-3141.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Irina Zh. Zhalsanova: analysis of the data obtained, writing the text, review of the literature.

Elizaveta A. Fonova: analysis of the obtained data, text editing.

Daria N. Erburova: analysis of the obtained data, text editing.

Valeria V. Petrova: text editing.

Tatiana N. Kireeva: analysis of the data obtained, text editing.

Gulnara N. Seitova: text editing.

Nikolai V. Zernov: text editing.

Nikolay A. Skryabin: concept and design of the study, text editing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-00490-25-04 (Topic registration number 125042105351-3).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 28/03/2024).

Acknowledgments

Massively parallel sequencing of samples was performed by Biotechnology Campus, LLC, as part of the 100,000+Me National Genetic Initiative.