

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616-007-053.1

**РЕДКОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ:  
СИНДРОМ БОРИНГА – ОПИЦА****<sup>1,2</sup>Санникова А.В., <sup>1</sup>Файзуллина Р.М., <sup>1</sup>Шангареева З.А.,  
<sup>2</sup>Сартания И.Д., <sup>1</sup>Баязитова Г.Р.**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа,  
e-mail: sannikovanna@yandex.ru;<sup>2</sup>ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17», Уфа,  
e-mail: sannikovanna@yandex.ru

В данной работе представлен клинический случай ребенка с синдромом Боринга – Опица, особенности его диагностики. Описаны анамнез жизни и заболевания, клинические проявления заболевания, результаты дополнительных методов исследования. У ребенка выявлены характерные клинические признаки болезни: задержка внутриутробного развития, грубая задержка развития нервной системы, множественные врожденные пороки развития и стигмы дизэмбриогенеза: агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, множественные врожденные контрактуры верхних и нижних конечностей (характерная поза синдрома Боринга – Опица), гипертрихоз, полные щеки, гипертелоризм, широкая переносица, микрогнатия, высокое арковидное небо, низко посаженные, повернутые кзади уши, а также рецидивирующие респираторные инфекции, трудности с кормлением, рецидивирующая рвота, судороги. По результатам проведенного генетического исследования методом клинического секвенирования (полное секвенирование экзона) выявлена мутация *de novo* в гене ISXL1. На основании клинического и генетического обследования выставлен окончательный диагноз: синдром Боринга – Опица. Таким образом, синдром Боринга – Опица представляет собой редкое тяжелое генетическое заболевание. Представленный клинический случай поможет практическим врачам при установлении диагноза, так как данное генетическое заболевание крайне редко встречается в клинической практике, но вместе с тем сопровождается выраженной степенью ограничения жизнедеятельности и высоким уровнем младенческой смертности таких пациентов.

**Ключевые слова:** клинический случай, генетическое заболевание, мутация *de novo*, ген ASXL1, синдром Боринга – Опица

**RARE GENETIC DISEASE:  
BORING – OPITZ SYNDROME****<sup>1,2</sup>Sannikova A.V., <sup>1</sup>Fayzullina R.M., <sup>1</sup>Shangareeva Z.A.,  
<sup>2</sup>Sartaniya I.D., <sup>2</sup>Bayazitova G.R.**<sup>1</sup>Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Ufa, e-mail: sannikovanna@yandex.ru;<sup>2</sup>Ufa City Children's Clinical Hospital No. 17, Ufa, e-mail: sannikovanna@yandex.ru

This paper presents a clinical case of a child with Boring-Opitz syndrome, the features of its diagnosis. The anamnesis of life and disease, clinical manifestations of the disease, and the results of additional research methods are described. The child has characteristic clinical signs of the disease, such as: intrauterine development delay, gross delay in the development of the nervous system, multiple congenital malformations and stigmas of dysembryogenesis: agenesis of the corpus callosum, cerebellar hypoplasia, multiple congenital contractures of the upper and lower extremities (characteristic posture of Boring-Opitz syndrome), hypertrichosis, full cheeks, hypertelorism, wide the bridge of the nose, micrognathia, high arched palate, low-set, backward-turned ears, as well as recurrent respiratory infections, difficulty feeding, recurrent vomiting, convulsions. According to the results of a genetic study conducted by clinical sequencing (complete exome sequencing), a *de novo* mutation in the ISXL1 gene was detected. Based on clinical and genetic examination, the final diagnosis was made: Boring-Opitz syndrome. Thus, Boring-Opitz syndrome is a rare severe genetic disease. The presented clinical case will help practitioners in establishing a diagnosis, since this genetic disease is extremely rare in clinical practice, but at the same time it is accompanied by a pronounced degree of disability and a high level of infant mortality in such patients.

**Keywords:** clinical case, genetic disease, *de novo* mutation, ASXL1 gene, Boring – Opitz syndrome

**Введение**

Синдром Боринга – Опица (СБО) – редкое тяжелое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, впервые описанное Bohring и соавт. в 1999 г. [1]. На сегодняшний день во всем мире описано 46 случаев СБО, большинство из которых были зарегистрированы

в западных странах, 7 случаев – в азиатских странах [2, 3].

В 2011 г. группа ученых впервые обнаружила, что более чем у половины детей с СБО есть мутации в гене ASXL1, расположенном на длинном плече (q) хромосомы 20 в участке 20q11.21 [4]. В последующем

вариант мутации в гене ASXL1 с.1210C>T/p.R404\* (NM\_015338.6) продемонстрировал очень убедительные доказательства патогенности [5, 6]. Генетическая мутация ASXL1 происходит при образовании яйцеклетки или сперматозоида и не унаследована от родителей. Такие мутации называются новыми или *de novo* – изменение в гене, произошедшее впервые и только у одного из членов семьи. Ген ASXL1 состоит из 13 экзонов и 12 интронов и кодирует нуклеопротеин длиной в 1541 аминокислоту, который широко экспрессируется в различных тканях, поэтому при СБО изменения могут возникать в разных органах [7, 8].

В 2011 г. R. Hastings и соавт. установили клинические диагностические критерии для этого заболевания, включающие микроцефалию, тригоноцефалию, гемангиому лица, типичную позу СБО, трудности с кормлением, задержку внутриутробного развития, отставание в психомоторном развитии и характерный черепно-лицевой порок развития [9]. Общие черепно-лицевые особенности включают выпуклые глаза, микро-/ретрогнатию и расщелину неба. У некоторых пациентов могут быть врожденные аномалии (структурные аномалии мозга, сердечные аномалии, аномалии опорно-двигательного аппарата и т.д.). На сегодняшний день зарегистрировано более 50 пациентов с СБО, соответствующих клинико-диагностическим критериям [10, 11].

У некоторых детей с синдромом СБО ген ASXL1 не изменен, что, вероятно, связано с изменениями в других связанных генах. Дифференциальная диагностика проводится с СБО-подобным фенотипом, связанным с геном KLHL7. Он имеет несколько общих черт с СБО (включая сходное положение верхних конечностей), но клинически отличается отсутствием тригоноцефалии, синопсиса, высокой миопии и циклической рвоты. Другие заболевания, имеющие несколько общих признаков с СБО, но лишённые осанки СБО, включают синдром С, синдром Шаши – Пена, синдром Бейнбриджа – Ропера и синдром Корнелии де Ланге. Функции гена и белка ASXL1 описаны не полностью, и в настоящее время продолжается изучение их особенностей, генетических причин СБО [12, 13].

Уровень младенческой смертности высок. У пациентов, переживших младенчество, трудности с кормлением и рецидивирующие инфекции становятся менее серьезными. У пожилых пациентов могут наблюдаться некоторые целенаправленные движения конечностей, однако в состоянии покоя они возвращаются к позе СБО. Умственная отсталость варьируется от тяжелой до глубокой.

**Цель исследования** – представить клинический случай синдрома Боринга – Опица и описать его клинические особенности.

#### Материалы и методы исследования

Представлен клинический случай ребенка И., госпитализированного в паллиативное отделение Городской детской клинической больницы № 17 (ГДКБ № 17) Уфы. Было проведено изучение медицинской документации, общеклиническое обследование, проанализированы результаты дополнительных исследований. Мать ребенка подписала добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения, фотографий ребенка в научно-практическом журнале.

#### Результаты исследования и их обсуждение

*Анамнез жизни.* Ребенок от 1 беременности, 1 родов. Беременность протекала на фоне хронической плацентарной недостаточности, нарушения маточно-плацентарного кровотока IA степени, многоводия, компенсированной гипоксии плода. Носитель вируса гепатита В (HBsAg), первичное бесплодие 10 лет. Беременность методом экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ЭКО+ИКСИ). Врожденный порок сердца (ВПС) плода: дефект межжелудочковой перегородки. Роды при сроке 39,2 недель в головном предлежании. Масса тела при рождении 2850 г, рост 50 см, окружность головы 34 см. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Состояние ребенка после рождения тяжелое, обусловлено нарастанием дыхательных нарушений, перенесенной гипоксией. К груди не приложен по тяжести состояния. Предварительный диагноз. Основной: Дыхательное расстройство неуточненное. Дыхательная недостаточность (ДН) I ст. Сопутствующий: Задержка внутриутробного развития, внутриутробная гипотрофия I степени, врожденный порок сердца (ВПС): дефект межжелудочковой перегородки (установлен антенатально).

*Анамнез заболевания.* В первые часы жизни у ребенка наблюдалось резкое ухудшение состояния, обусловленное синдромом дыхательных расстройств. В первые сутки жизни переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии Республиканского клинического перинатального центра. Проведено обследование: анализ крови на группу и резус-фактор – VIII Rh+; клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи – в пределах возрастной нормы; ана-

лиз крови методом ПЦР на вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ) – отрицательно; анализ крови на TORCH-инфекцию – обнаружены IgG к ЦМВ, ВПГ 1,2, краснухе; ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга – гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС); УЗИ брюшной полости, тимуса – патологии не выявлено; электрокардиограмма – синусовая тахикардия, ЧСС 171 уд/мин, электрическая ось сердца отклонена вправо; эхокардиография (ЭХО-КГ) – открытый артериальный проток; рентгенография органов грудной клетки (ОГК) – мелкоочаговые тени на фоне сгущения легочного рисунка в апикальных и медиальных отделах; бактериальный посев трахеального аспирата, кала – микроорганизмы не выделены. Выставлен диагноз: Врожденная пневмония неуточненная, острое течение, тяжелая форма. ДН у новорожденных III степени. Осложнения: «Маловесный» для гестационного возраста плод, задержка внутриутробного развития плода по гипотрофическому типу легкой степени тяжести. Контакт с больным и возможность заражения вирусным гепатитом В. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденного. ВПС: открытый артериальный проток. В отделении проводилась этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия.

На 7-е сутки жизни ребенок переведен в отделение анестезиологии и реанимации Республиканской детской клинической больницы по линии санавиации с ведущими синдромами: ДН по смешанному типу, неврологические нарушения, метаболические нарушения у доношенного новорожденного с гестационным возрастом 39 недель на фоне инфекционно-воспалительного процесса. С 8-е по 17-е сутки жизни находился на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Учитывая отсутствие положительной динамики, сохраняющуюся тяжелую ДН, проведена бронхоскопия, консультация оториноларинголога. Выставлен диагноз: Врожденный порок развития (ВПР): пролапс мембранозной части трахеи, бронхомаляция среднедолевого бронха справа. Ребенок оставлен на эндотрахеальной трубке, на ИВЛ. В возрасте 18 суток, учитывая длительное нахождение на ИВЛ, несколько неудачных попыток эктубации, по данным бронхоскопии – пролапс мембранозной части трахеи, бронхомаляция среднедолевого бронха справа, принято решением консилиума о наложении трахеостомы. Проведена операция – нижняя трахеостомия. В послеоперационном периоде ребенок находился на аппа-

рате ИВЛ через трахеостому. Наблюдалось затруднение глотания, срыгивания, рвота, в связи с чем был установлен назогастральный зонд. Проведено обследование: анализ крови на HbsAg – отр., анализ крови на антитела к вирусу гепатита В – отр.; рентгенография ОГК в прямой проекции – пневмопатия; компьютерная томография ОГК с ангиографией – патологии не выявлено; электроэнцефалография – типичной эпиактивности и паттернов приступов не зарегистрировано; магнитно-резонансная томография головного мозга: признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга, церебральной незрелости, дисгенезия мозолистого тела, гипоплазия нижнего червя мозжечка с заместительным расширением субарахноидальных пространств задней черепной ямки; ЭХО-КГ: открытое овальное окно. Консультация офтальмолога: ангиопатия. Консультация невролога: гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, судорожный синдром, синдром угнетения. Дисгенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка. Хромосомное заболевание? Рекомендована консультация генетика. Консультация генетика: врожденная пневмония. Множественные малые аномалии развития. Хромосомная аномалия? Рекомендовано: хромосомный микроматричный анализ, повторная консультация по результатам. Сдан анализ на полное секвенирование экзона в Медико-генетический центр лаборатории молекулярной патологии Геномед г. Москва (срок исполнения – до 90 рабочих дней). В отделении проводилась антибактериальная, инфузионная, посиндромная терапия.

На 27-е сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей с диагнозом: Врожденная пневмония неуточненная, острое течение, тяжелая форма. ВПР: пролапс мембранозной части трахеи, бронхомаляция среднедолевого бронха справа. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, судорожный синдром, синдром угнетения. Дисгенезия мозолистого тела. Гипоплазия мозжечка. Множественные малые аномалии развития. Хромосомная аномалия? Открытое овальное окно. Ангиопатия сосудов сетчатки. Осложнение: ДН 2–3 степени. Операция: нижняя трахеостомия. Ребенок признан нуждающимся в оказании паллиативной медицинской помощи по группе 4 решением врачебной комиссии.

В возрасте 2 месяцев и 5 дней ребенок переводится для дальнейшего лечения в отделение детской паллиативной помощи с диагнозом: Основной: Органическое по-

ражение ЦНС, псевдобульбарный синдром, спастический тетрапарез, судорожный синдром. Осложнение: ДН 2–3 степени. Сопутствующий: Хромосомное заболевание, синдром Корнелии де Ланге? Дисгенезия мозолистого тела. Гипоплазия мозжечка. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Операция: Нижняя трахеостомия. Для дальнейшего лечения переводится на стационарную паллиативную койку в ГДКБ № 17 по зоне ответственности на основании приказа Минздрава Республики Башкортостан от 17.05.2023 № 963-А «О временной маршрутизации детского населения при оказании медицинской помощи по профилю “паллиативная медицинская помощь детскому населению” в медицинских организациях» на 2023–2024 гг.

*Ребенок поступает в паллиативное отделение ГДКБ № 17 в возрасте 3 месяцев и 18 дней*

*Жалобы при поступлении:* на нарушение сознания, дыхания, глотания, сосания, вынужденную позу, ограничение произвольных движений, высокий мышечный тонус конечностей, судороги.

*Объективно:* Т – 37,7 °С, ЧД – 42 в мин; SpO<sub>2</sub> 97%; ЧСС 145 в минуту, АД 85/45 мм рт. ст. Состояние ребенка тяжелое, стабильное. Тяжесть состояния обусловлена неврологическим дефицитом, дыхательной недостаточностью. Кожные покровы бледно-розовые, теплые на ощупь, тургор мягких тканей сохранен. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Отеков нет.

Заключение по результатам исследования ДНК методом клинического секвенирования (полное секвенирование экзома)

Вариант gh38	Зиготность	Ген	Транскрипт	кДНК	АК замена	Глубина прочтения
Признаки патогенности в комментарии						
Синдром						
<b>1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания</b>						
Релевантных признаков не обнаружено						
<b>2. Варианты, имеющие один или несколько значимых признаков патогенности</b>						
Релевантных вариантов не обнаружено						
<b>3. Варианты с неизвестным клиническим значением.</b>						
<b><u>chr14:77027129C&gt;G</u></b>	<b>Гетерозиготный</b>	<b>IRF2BPL</b>	<b>ENST00000238647</b>	<b>c.664G&gt;C</b>	<b>p.Ala222Pro</b>	<b>29</b>
<b>Признаки патогенности варианта:</b> Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD, GENOMED).						
<b>Другая информация:</b> Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают непатогенность						
<b><u>chr14:77027734G&gt;A</u></b>	<b>Гетерозиготный</b>	<b>IRF2BPL</b>	<b>ENST00000238647</b>	<b>c.59C&gt;T</b>	<b>p.Pro20Leu</b>	<b>44</b>
<b>Признаки патогенности варианта:</b> Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD, GENOMED).						
<b>Другая информация:</b> Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают непатогенность						
<b>Заболевания, ассоциированные с геном:</b> <i>Neurodevelopmental disorder with regression, abnormal movements, loss of speech, and seizures (618088), AD</i>						
Рекомендуется сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний, ассоциированных с геном, и обследование родителей для установления происхождения варианта ( <i>de novo</i> /наследуемый)						
<b><u>chr20:32433379G&gt;GT</u></b>	<b>Гетерозиготный</b>	<b>ISXL1</b>	<b>ENST00000375687</b>	<b>c.1182dupT</b>	<b>p.Ile395fs</b>	<b>170</b>
<b>Признаки патогенности варианта:</b> Приводит к сдвигу рамки считывания. Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD, GENOMED)						
<b>Заболевания, ассоциированные с геном:</b> <i>Bohring – Opitz syndrome (605039), AD</i>						
Рекомендуется сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний, ассоциированных с геном, и обследование родителей для установления происхождения варианта ( <i>de novo</i> /наследуемый)						

Множественные стигмы дизэмбриогенеза: тонкие длинные загнутые ресницы, низкая линия роста волос, гипертелоризм, маленький нос, широкая переносица, короткая уздечка языка, готическое небо, форма подбородка – микрогнатия, короткая шея, глаза не закрывает с обеих сторон, гипертрихоз. Наблюдается периодическая гипертермия центрального генеза до фебрильных цифр. Дыхание самостоятельное через трахеостому, проводится постоянная дотация кислорода со скоростью 1 л/мин. При санации через трахеостому отделяемое из трахеобронхиального дерева слизистое, в умеренном количестве. Грудная клетка: цилиндрической формы, симметричная, эластичность удовлетворительная, при пальпации безболезненная. При перкуссии грудной клетки – звук ясный легочный. Аускультативно в легких дыхание жесткое, хрипы проводные, симметричные с обеих сторон. Гемодинамика стабильная. Тахикардия при гипертермии, ритм синусовый правильный, нормосистолия, тоны приглушены, выслушивается систолодиастолический шум с эпицентром во втором межреберье слева от грудины. Пульс на *a. radialis* – ритмичный, наполнение удовлетворительное. Микроциркуляция – удовлетворительная, время наполнения капилляров на груди – 3,0 с, время наполнения капилляров на конечностях – 3,0 с. Язык влажный. Кормление по назогастральному зон-

ду, усваивает в полном объеме. Патологического отделяемого из желудка нет. Живот при пальпации мягкий, доступен глубокой пальпации, перистальтика выслушивается. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Селезенка не пальпируется. Стул самостоятельный кашицеобразный, желтого цвета. Мочеиспускание свободное, моча светло-желтая.

*Неврологический статус:* сознание с апаллическими нарушениями. Большой родничок практически закрыт. Поза вынужденная, с приведением к туловищу и сгибанием рук, разгибанием ног. Тугоподвижность всех крупных суставов. Черепно-мозговые нервы: глазные щели D=S, зрачки сужены, фотореакция средняя. Взор не фиксирует, периодически глазные яблоки плавают, расходящееся косоглазие. Не глотает, псевдобульбарные нарушения. Слабый сосательный автоматизм. Трахеокануляр. Тонус мышц конечностей высокий с дистоническим компонентом, D = S. Сила мышц конечностей 0–1 балл. Сухожильные рефлексы повышены, D = S. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. Спонтанная двигательная активность резко ограничена, при манипуляциях защитные автоматизмы. Менингеальных знаков нет. Голову не держит. В отделении ребенку оказывается паллиативная помощь.

В возрасте 4 месяцев получены результаты генетического исследования (таблица).



Рис. 1. Характерные клинические проявления у ребенка с СБО (гипертрихоз, гипертелоризм, широкая переносица, микрогнатия)



Рис. 2. Характерное положение верхних и нижних конечностей у ребенка с СБО (фиксированное сгибание локтя, двусторонняя контрактура сгибания запястья, контрактура пястно-фалангового сустава большого пальца, гипертония нижних конечностей)



Рис. 3. Характерные клинические проявления у ребенка с СБО (низко посаженные, повернутые кзади уши)

Учитывая характерные клинические проявления: задержка развития нервной системы (очень частые клинические проявления); задержка внутриутробного развития, агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, контрактуры конечностей: фиксированное сгибание локтя, двусторонняя контрактура сгибания запястья, контрактура пястно-фалангового сустава, гипертония нижних конечностей (рис. 2), полные щеки, гипертрихоз (рис. 1), неспособность ходить,

рецидивирующие респираторные инфекции, трудности с кормлением, рецидивирующая рвота (частые клинические проявления); гипертелоризм, широкая переносица, микрогнатия, низко посаженные, повернутые кзади уши (рис. 1, 3), судороги (редкие клинические проявления) и результаты исследования ДНК методом клинического секвенирования, выставлен окончательный клинический диагноз: генетическое заболевание, синдром Боринга – Опица.

#### Заключение

Таким образом, синдром Боринга – Опица представляет собой тяжелое генетическое заболевание. Встречается крайне редко и возникает вследствие генетической мутации *de novo*. Основными клиническими проявлениями являются множественные врожденные аномалии и пороки развития, характерная форма лица, контрактуры конечностей (поза СБО), гипертрихоз. В представленном клиническом случае подробно описаны клинические проявления и последовательность диагностики у ребенка с синдромом Боринга – Опица. Клинический случай представляет ценность для практикующих врачей, так как при установке диагноза врач сталкивается с проблемой редкой встречаемости заболевания, выраженной степенью ограничения жизнедеятельности и высоким уровнем младенческой смертности таких пациентов.

## Список литературы

1. Bohring A., Silengo M., Lerone M., Superneau D.W., Spaich C., Braddock S.R., Poss A., Opitz J.M. Severe end of Opitz trigonocephaly (C) syndrome or new syndrome? *I am* // *J Med Genet.* 1999. No 85. P. 438–446.
2. Zhao J., Hou Y., Fang F., Ding C., Yang X., Li J., Cui D., Cao Z., Zhang H. Novel truncating mutations in ASXL1 identified in two boys with Bohring–Opitz syndrome // *Eur J Med Genet.* 2021. No 64. P. 104155. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104155.
3. Arunachal G., Danda S., Omprakash S., Kumar S. A novel de-novo frameshift mutation of the ASXL1 gene in a classic case of Bohring-Opitz syndrome // *Clin Dysmorphol.* 2016. Vol. 3, Is. 25. P. 101–105. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000126.
4. Hoischen A., van Bon B.W., Rodriguez-Santiago B., Gilissen C., Vissers L.E., de Vries P., Janssen I., van Lier B., Hastings R., Smithson S.F., Newbury-Ecob R., Kjaergaard S., Goodship J., McGowan R., Bartholdi D., Rauch A., Peippo M., Cobben J.M., Wiczorek D., Gillessen-Kaesbach G., Veltman J.A., Brunner H.G., de Vries B.B. *De novo* nonsense mutations in ASXL1 cause Bohring-Opitz syndrome // *Nat Genet.* 2011. Vol. 8, Is. 43. P. 729–731. DOI: 10.1038/ng.868.
5. Carlston C.M., O'Donnell-Luria A.H., Underhill H.R., Cummings B.B., Weisburd B., Minikel E.V., Birnbaum D.P., Consortium E.A., Tvrđik T., MacArthur D.G., Mao R. Pathogenic ASXL1 somatic variants in reference databases complicate germline variant interpretation for Bohring – Opitz Syndrome // *Human Mutation.* 2017. Vol. 38 (5). P. 517–523. DOI: 10.1002/humu.23203.
6. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Rehm H.L., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L. 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 // *Genetics in Medicine.* 2015. Vol. 17 (5). P. 405–423. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
7. Gelsi-Boyer V., Brecqueville M., Devillier R., Murati A., Mozziconacci M.J., Birnbaum D. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases // *Journal of Hematology Oncology.* 2012. Vol. 5. P. 12–19. DOI: 10.1186/1756-8722-5-12.
8. Zhang P., Xing C., Rhodes S.D., He Y., Deng K., Li Z., He F., Zhu C., Nguyen L., Zhou Y., Chen S., Mohammad K., Guise T.A., Abdel-Wahab O., Xu M., Wang Q.-F., Yang F.-C. Loss of Asxl1 alters self-renewal and cell fate of bone marrow stromal cell, leading to bohring-opitz-like syndrome in mice // *Stem Cell Rep.* 2016. Vol. 6. P. 914–925. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.04.013.
9. Hastings R., Cobben J.-M., Gillessen-Kaesbach G., Goodship J., Hove H., Kjaergaard S., Newbury-Ecob R., Kemp H., Kingston H., Lunt P., Mansour S., McGowan R., Metcalfe K., Murdoch-Davis C., Ray M., Rio M., Smithson S., Tolmie J., Turnpeny P., van Bon B., Wiczorek D., Newbury-Ecob R. Bohring – Opitz (Oberklaid–Danks) syndrome: clinical study, review of the literature, and discussion of possible pathogenesis // *European Journal of Human Genetics.* 2011. Vol. 19 (5). P. 513–519. DOI: 10.1038/ejhg.2010.234.
10. Dangiolo S.B., Wilson A., Jobanputra V., & Anyane-Yeboah K. Bohring – Opitz syndrome (BOS) with a new ASXL1 pathogenic variant: Review of the most prevalent molecular and phenotypic features of the syndrome // *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2015. Vol. 167 (12). P. 3161–3166. DOI: 10.1002/ajmg.a.37342.
11. Russell B., Johnston J.J., Biesecker L.G., Kramer N., Pickart A., Rhead W., Graham J.M., Kramer N., Pickart A., Rhead W., Tan W.-H., Brownstein C.A., Clarkson L.K., Dobson A., Rosenberg A.Z., Schrier Vergano S.A., Helm B.M., Rachel E. Harrison R.E., Graham J.M. Clinical management of patients with ASXL1 mutations and Bohring – Opitz syndrome, emphasizing the need for Wilms tumor surveillance // *American Journal of Medical Genetics Part A.* (2015). Vol. 167 (9). P. 2122–2131. DOI: 10.1002/ajmg.a.37131.
12. Bruel A.-L., Bigoni S., Kennedy J., Whiteford M., Buxton C., Parmeggiani G., Wherlock M., Woodward G., Greenslade M., Williams M., St-Onge J., Ferlini A., Garani G., Ballardini E., van Bon B.W., Acuna-Hidalgo R., Bohring A., Deleuze J.-F., Bolland A., Meyer V., Olaso R., Ginglinger E., Study D., Rivière J.-B., Brunner H.G., Hoischen A., Newbury-Ecob R., Faivre L., Thauvin-Robinet C., Thevenon J. Expanding the clinical spectrum of recessive truncating mutations of KLHL7 to a Bohring – Opitz-like phenotype // *Journal of Medical Genetics.* 2017. Vol. 54. P. 830–835. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104748.
13. Cheraghi S., Moghbelinejad S., Najmabadi H., Kahrizi K., Najafipour R. A novel PTC mutation in the BTB domain of KLHL7 gene in two patients with Bohring – Opitz syndrome-like features // *European Journal of Medical Genetics.* 2020. Vol. 63. P. 103. DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.103849.