

Descripción de un nuevo caso de síndrome de Bohring-Opitz (o de Oberklaid-Danks)

A.E. Aldea Romero

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad Alcalá de Henares.

A. López Dueñas

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad Alcalá de Henares.

M.E. Rubio Jiménez

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad Alcalá de Henares.

M.J. Hernández Bejarano

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad Alcalá de Henares.

A. García García

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad Alcalá de Henares.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

M.L. Martínez-Fernández

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

E. Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

M.L. Martínez-Frías

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

Corresponsal: mlmartinez.frias@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 18-26 (2011)

Summary

Title: Description of a new case of Bohring-Opitz (or Oberklaid-Danks) syndrome.

In 1999, Bohring et al. reported a new syndrome clinically distinguishable from cases with C syndrome or Opitz trigonocephaly. All the patients showed failure to thrive, microcephaly with metopic suture ridging, nevus flammeus over the forehead, thick hair and forehead hirsutism, shallow orbits with prominent eyes, depressed nasal root, anomalous ears, retrognathia, cleft lip and palate, flexion deformities of the upper limbs with radial head dislocation and ulnar deviation of fingers. Patients have severe developmental delay, sucking and swallowing difficulties starting in the prenatal period, as suggested by the usual polyhydramnios. The brain anomalies include hydrocephaly/large ventricles, agenesis/hypoplasia of corpus callosum, Dandy-Walker malformation, myelin abnormalities, and cortical atrophy. Occasional symptoms are a small or closed fontanel at birth, inguinal hernias and cryptorchidism in males, and intestinal malrotation. Most patients die early in childhood because of bradycardia and apnea. Although there is an overlap between C-like syndrome

and C syndrome, different manifestations in these patients suggest a different entity. This new syndrome has been called (apart from C-like syndrome) Bohring-Opitz or Oberklaid-Danks syndrome. Recently, it has been associated in some patients to heterozygous de novo nonsense mutations in *ASXL1* gene, which is required for maintenance of both activation and silencing of Hox genes, suggesting that the syndrome is genetically heterogeneous.

Here we describe the first case of this syndrome identified in the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) Registry, and possibly in Spain. Therefore, its minimal frequency has been estimated in 1:2,648,286 newborn infants.

Palabras clave/Key words: Bohring-Opitz, Oberklaid-Danks.

INTRODUCCIÓN

En el año 1999, Bohring y cols.¹ identificaron un nuevo síndrome clínicamente distinguible del síndrome C-trigonocefalia de Opitz (CTO, OMIM: 211750), que se denominó síndrome de Bohring-Opitz (BOS son sus siglas en inglés), aunque posteriormente también se le llamó síndrome de Oberklaid-Danks (OMIM: 605039)², porque fueron esos autores quienes primero lo describieron en el año 1975. En este artículo lo vamos a denominar como “síndrome BOS (Oberklaid-Danks)”. Este síndrome se caracteriza por presentar retraso del crecimiento intrauterino (en más del 83% de los casos descritos)³ y postnatal, rasgos craneofaciales típicos como microcefalia, fontanela anterior pequeña o cerrada al nacimiento, sutura metópica prominente/trigonocefalia, nevus flameus en zona frontal, hirsutismo y sinofridia, línea del pelo temporal y frontal baja, arcos supraciliares hipoplásicos, exoftalmos, hipertelorismo, puente nasal ancho y plano, alteraciones del paladar (incluyendo paladar hendido), labio leporino en algunos casos, retrognatia, orejas de implantación baja, estando todo ello asociado a deformidades en flexión de las extremidades superiores, luxaciones, camptodactilia y desviación cubital de los dedos. Estas posturas de las extremidades y de los hombros han sido recientemente consideradas³ como características del síndrome, tanto que se las ha denominado como “Postura del BOS”.

En cuanto al sistema nervioso central, es frecuente que los pacientes presenten anomalías estructurales de diferentes tipos, e incluyen ventriculomegalia, agenesia del cuerpo caloso, malformación de Dandy Walker, atrofia generalizada, anomalías de la migración neuronal y retraso de la mielinización. La afectación neurológica se presenta en todos los casos, y se acompaña de un retraso del desarrollo desde grave a profundo, incluyendo crisis y problemas para la succión y deglución, que pueden ser de comienzo prenatal, teniendo en cuenta el hallazgo de polihidramnios en la mayoría de los casos. Otros defectos que pueden presentar son malrotación intestinal, hernias inguinales en varones con testículos no descendidos, y mamilas separadas. La mortalidad infantil es alta (40%)³, siendo las causas más comunes las infecciones, pero también por episodios recurrentes de bradicardia y apnea obstructiva, que además pueden complicarse por las infecciones. Hasta la fecha se han publicado alrededor de 30 casos. Su frecuencia es desconocida.

En este artículo se presenta el primer caso de este síndrome identificado en la base de datos del ECEMC, y es muy probable que sea el primero descrito en España.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un niño recién nacido, primer hijo de una madre de 37 años y el padre de 34 y no consanguíneos. La madre padece hipotiroidismo bien controlado, en tratamiento con hormona tiroidea. El embarazo tuvo un curso normal, excepto por la detección de hipertensión arterial que no precisó tratamiento médico, y la aparición de polihidramnios en el último control ecográfico. El nacimiento se produjo a las 36 semanas de gestación mediante una cesárea electiva por encontrarse el feto en presentación de nalgas. El test de Apgar fue de 5 al primer minuto y 8 a los cinco minutos, precisando una reanimación con presión positiva intermitente durante menos de un minuto. La somatometría al nacimiento fue de 2.116 gr (p3), 44 cm de talla (p10-25), y PC de 29 cm (<p3).

En la exploración neonatal se observó hipotonía axial con hipertonia de miembros, microcefalia, nevus en zona frontal, hirsutismo con la línea del pelo temporal y frontal baja, orejas de implantación baja, retrognatia (Figura 1, 2), paladar ojival marcado, cuello corto, mamilas separadas, desviación cubital de manos, uñas cóncavas, pulgares con tendencia a la inclusión (Figura 3) y criptorquidia bilateral. Se realizó estudio metabólico con determinación de aminoácidos y ácidos grasos en sangre y orina, estudio de ácidos orgánicos en orina y glicoproteínas deficientes en carbohidratos. Todas estas determinaciones fueron normales, al igual que el estudio de función tiroidea. También se

descartó que el niño tuviera una embriopatía producida por citomegalovirus, o infecciones por herpes virus, Epstein-Barr y enterovirus.

Figura 1. Aspecto general del niño



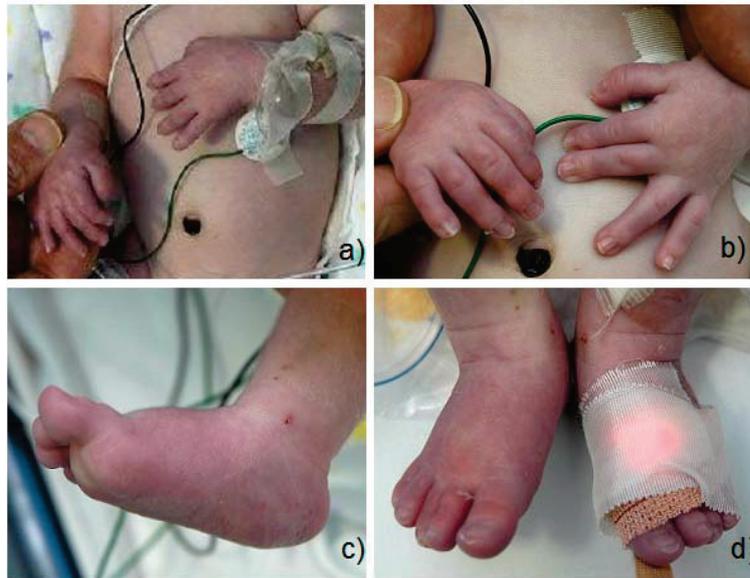
Figura 2. a) y b) Características faciales típicas: Exoftalmos, nevus frontal, sutura metópica prominente, hipoplasia de los arcos orbitarios, boca pequeña, hirsutismo; c) y d) Orejas dismórficas, rotadas posteriormente y de implantación baja. Retrognatía.



Se realizaron exploraciones complementarias que dieron los siguientes resultados. El cariotipo de alta resolución (850 bandas) fue de varón normal (46,XY), la ecocardiografía mostró una comunicación interauricular de tipo ostium secundum sin otras alteraciones anatómicas valorables. La ecografía abdominal mostró una hepatoesplenomegalia moderada, sin dilatación de la vía biliar. Los riñones tenían la localización y tamaño normales,

mostrando el riñón derecho un aumento difuso de la ecogenicidad, especialmente de las pirámides, con sombra acústica en algún punto que pudiera indicar litiasis. La serie ósea no mostró alteraciones. En la ecografía cerebral se observó el IV ventrículo muy amplio y adelgazamiento marcado del cuerpo calloso. Se realizó una RMN, encontrándose aumento de tamaño de la fosa posterior, a expensas de una malformación quística que desplazaba anteriormente al tronco encefálico, y cranealmente a la confluencia de los senos venosos; se observó que tenía hipoplasia del vermis cerebeloso y se confirmó la dilatación del IV ventrículo; existía además atrofia moderada de ambos lóbulos frontales con pequeños surcos, sin engrosamiento cortical (microgiria); el cuerpo calloso estaba presente; la fisura interhemisférica se objetivaba parcialmente desarrollada con áreas de sustancia blanca frontal cruzando la línea media, que sugerían una forma frustrada de holoprosencefalia.

Figura 3. a) y b) Desviación cubital de manos, clinodactilia de primer dedo; c) y d) Pies en mecedora.



La evolución postnatal fue desfavorable, iniciando inmediatamente después del nacimiento dificultad respiratoria con acidosis, que precisó tratamiento con CPAP binasal durante las primeras 24 horas de vida. Posteriormente presentó episodios repetidos de desaturaciones con bradicardia, que en algunos episodios fue grave. En dos ocasiones precisó reanimación con ambú y masaje cardíaco, aunque la falta de saturación no desaparecía a pesar de reiniciarse tratamiento con CPAP binasal. Con la sospecha de que dichos episodios correspondieran a crisis convulsivas se realizó un electroencefalograma. Éste mostró una actividad bioeléctrica cerebral irregular, arrítmica y continua, formada básicamente por potenciales theta/delta de bajo voltaje, ocasionalmente con actividad beta superimpuesta, registrándose un episodio crítico de inicio en región centrot temporal izquierda de 56 segundos de duración. Se instauró tratamiento con fenobarbital, que pareció disminuir la frecuencia de los episodios, aunque en forma transitoria.

No se consiguió que el niño tuviera una succión o deglución adecuadas, precisando alimentación intravenosa o por sonda nasogástrica en todo momento. Desde los 14 días de vida presentó picos de fiebre hasta de 41 °C, a pesar del tratamiento con diferentes ciclos de antibioterapia y de analíticas normales con cultivos estériles, que se interpretaron como fiebre de posible origen central. Progresivamente fue presentando bradicardias mantenidas y repetidas acompañadas de disminución de saturación hasta su fallecimiento a los 24 días de vida.

La anatomía patológica confirmó los hallazgos clínicos y el diagnóstico anatómico-patológico fue de dilatación del IV ventrículo con formación de quiste de vermis cerebeloso (síndrome de Dandy-Walker), calcificaciones renales múltiples y focos de neumonía aguda en ambos pulmones.

DISCUSIÓN

1. Aspectos clínicos

Desde la publicación del trabajo de Bohring y cols.¹ describiendo un caso que consideraron clínicamente distinguible del síndrome CTO, se han publicado casos adicionales en los que se discute si se trata de un síndrome diferente del CTO, o representa el extremo más grave de un espectro continuo de manifestación del síndrome CTO^{4,9}. La variabilidad clínica es grande y se han descrito algunos casos con manifestaciones únicas como un gran hemangioma⁸ y un meduloblastoma¹⁰. Sin embargo, en trabajos más recientes, se han venido delimitando las manifestaciones más específicas del síndrome BOS (Oberklaid-Danks) que le confieren una identidad clínica³. Además de mostrar su evolución, documentan también cómo varían algunos de los defectos congénitos con el crecimiento^{3,11}.

Tabla 1. Frecuencia de las diferentes alteraciones descritas en el síndrome de Oberklaid-Danks (BOS). En negrita las que se consideran más típicas. La presencia de 7 o más de alguna de las 9 señaladas permite el diagnóstico

Características del síndrome, y las 9 que son criterios diagnósticos (según Hastings et al ³)	Casos incluidos en el artículo de Hastings et al ³ . Rango de los %		Caso que se describe del ECEMC
A. CLÍNICAS			
RCIU (1)	100	100	+/-
Dificultades de alimentación/fallo de medro (2)	78,57	87,5	+
Retraso neurológico grave	100	100	+
Infecciones recurrentes	41,67	78,57	+
Convulsiones	42,86	63,64	+
Arritmias	0,00	36,36	+
Apneas	28,57	58,33	?
B. CRANEOFACIAL	100	100	
Microcefalia (3)	81,25	100	+
Trigonocefalia/s.metópica prominente (4)	85,71	100	+
Nevus flameus (5)	85,71	100	+
Ojos prominentes (6)	87,50	100	+
Anomalías del paladar (7)	93,75	71,43	+/-
Micro-retrognatia (8)	92,86	75,00	+
Puente nasal plano	50,00	100	+
Orejas bajas, rotación posterior	57,14	87,50	+
Otras menores	50,00	78,57	+
C. OJOS			
Miopía	12,50	57,14	?
Estrabismo	43,75	57,14	?
Otras	35,71	81,25	?
D. PIEL Y PELO			
Hipertrichosis	50,00	32,71	+
Línea del pelo baja	50,00	87,50	+
E. NEUROLÓGICAS Y ESQUELÉTICAS			
Postura de BOS (9)	100	100	+/-
Contracturas	57,14	62,50	+
Luxaciones congénitas	31,25	35,71	?
Hipo/hipertonía	43,75	57,14	+
Malformaciones cerebrales	64,29	75,00	+
F. OTRAS			
Anomalías cardíacas	43,75	50,00	+/-
Anomalías renales	7,14	18,75	+
Anomalías genitales	7,14	31,25	-

Como entre los defectos presentes en todos los casos con síndrome BOS se incluye el retraso del crecimiento intrauterino y la microcefalia, en la **Tabla 1** se han incluido los valores de la somatometría al nacimiento que se describen en varios trabajos de la literatura, junto con el caso del ECEMC que se describe en este artículo. De las cifras de la **Tabla 1** se desprende que la microcefalia es una constante, pero llama la atención que en general los pesos no son tan bajos. De hecho, generalmente se considera que un niño a término tiene bajo peso cuando no llega a los 2.500 gr. Sin embargo, el 42,86% de los casos de la literatura con datos a este respecto (9 de 21) superan los 2.500 gr, lo que supone que en cerca del 50% de los pacientes su peso al nacer no podía considerarse como de retraso intrauterino. Además, en 8 de los 21 casos se especificó la talla, y se observa que 4 (50%) de ellos tienen unas medidas más pequeñas que las consideradas normales. Este aspecto, junto con la edad gestacional, puede ser un factor de confusión para la valoración del peso. La conclusión es que estos niños tienen microcefalia y talla corta, pero con los datos actuales, no es posible determinar si tienen retraso del crecimiento intrauterino.

Tabla 2. Somatometría al nacimiento en casos publicados y en el del ECEMC

Casos publicados	Edad gestacional	Peso (g)	Perímetro Cefálico (cm)	Talla (cm)	Referencias
1	38	2130 (P<3)	32 (P10-25)	?	Brunner et al. ⁷
2	37	2154 (P3)	31,5 (P20)	?	Nakane et al. ⁵
3	Término	2910 (P3-10)	34 (P50)	46 (P10-25)	Bohring et al. ⁹
4	?	2520	?	?	
5	35 y ½	2700 (P25-50)	31,6 (P~ 25)	43 (P~25)	
6	38+3	1390 (P<< 3)	30 (P<3)	37 (P<<3)	
7	Término	2250 (P<3)	32 (P10-25)	43,5 (P<3)	Pierron et al. ¹¹
8	38	3230 (P50-75)	38 (P>97)	?	Hastings et al. ³
9	37	2560 (P3-25)	35,7 (P90-97)	?	
10	41	3000 (P10-25)	?	?	
11	?	2100	35	47	
12	41	3830 (P75)	35,8 (P85)	?	
13	Término	2300 (P<3)	?	?	
14	35	1820 (P3)	28,3 (P3)	?	
15	Término	2200 (P<3)	31 (P3-10)	43 (P<3)	
16	37	2400 (P9)	32 (P25)	46 (P25)	
17	Término	1800 (P<3)	?	42 (P<3)	
18	38	2970 (P25)	?	?	
19	Término	2160 (P2)	?	?	
20	38	2300 (P2-9)	33 (P25-50)	?	
21	Término	2900 (P10)	32 (P10-25)	?	
22	36	2116 (P3)	29 (P<3)	44 (P10-25)	Caso ECEMC

En un interesante trabajo de este mismo año³ se analizan los defectos presentes en dos series de casos, 14 que describen (de los que 10 son casos nuevos, mientras que 4 son pacientes ya publicados previamente por el mismo grupo, y de los que se aporta su seguimiento) y otros 16 de la literatura. La comparación les permite establecer la frecuencia con la que se presentan los diferentes defectos congénitos entre los pacientes con este síndrome. De esta forma, se obtiene el rango de expresión del fenotipo, y se determinan los defectos que se pueden considerar como “criterios diagnósticos” del síndrome BOS (Oberklaid-Danks). La conclusión de esta valoración es que, a pesar de la gran variabilidad de expresión clínica del síndrome, ciertos rasgos clínicos le confieren una identidad clínica específica y fácilmente identificable. En la **Tabla 1**, se resumen los diferentes grupos de alteraciones del desarrollo que se han analizado en ese trabajo³, indicando el rango de frecuencia de cada uno de los defectos, señalando los que se

consideran criterios diagnósticos³. Además, en la misma **Tabla 1**, se indican cuales de esos grupos de defectos se han observado en el paciente del ECEMC que se describe en este artículo. Como se puede apreciar, dicho paciente presenta todos los criterios necesarios para establecer el diagnóstico de este síndrome BOS (Oberklaid-Danks).

2. Aspectos patogénicos

En el análisis clínico de cualquier síndrome, y mucho más si no hay muchos casos descritos, o si se intenta averiguar su causa, es muy importante considerar si todos los defectos que se presentan en el síndrome son, o no, alteraciones primarias del desarrollo. Este reconocimiento permite establecer las alteraciones reales del desarrollo para las que se han de identificar el/los factores causales y sus potenciales vías moleculares o genes responsables. El resto de alteraciones que no son primarias, se han producido como consecuencia de alguna de las primarias, por lo que si se las incluye en la búsqueda de los mecanismos moleculares dificultarán esa determinación. Además, esta distinción también clarifica, en cierta medida, la variabilidad clínica, porque su manifestación va a depender tanto de la presencia como de la gravedad de la malformación que las induce. Por ejemplo, en algún momento se le dio mucha importancia a la presencia de exoftalmos para el diagnóstico del síndrome BOS (Oberklaid-Danks)⁸. Sin embargo la inmensa mayoría de los casos (el 100% de los incluidos en el trabajo de Bohring y cols.⁹) presentan una importante hipoplasia de los arcos orbitarios, y esta falta de desarrollo provoca que los ojos resulten prominentes. Además, dependiendo de la intensidad de la afectación de los arcos orbitarios, variará ese efecto de exoftalmos. Igualmente, tanto las contracturas, luxaciones y deformaciones torácicas, como las alteraciones del paladar y su rugosidad, la hipertricosis, así como también los problemas de deglución, pueden ser producidos por falta de movilidad fetal. Esa movilidad deficiente puede producirse por las alteraciones del sistema nervioso central, por lo que algunas de ellas pueden variar en función al tipo de alteraciones neurológicas.

3. Aspectos etiológicos

En cuanto a las causas de este síndrome, se han descrito casos en los que no está claro si pudieran estar causados por mutaciones dominantes asociadas o no a mosaicismo gonadal, o si son recesivos. De hecho, al haber existido una discusión sobre si este síndrome es, o no, diferente del CTO, tanto en trabajos como en las bases de datos informatizadas, se incluye el mismo dentro del CTO. Incluso se ha analizado si los pacientes presentaban mutaciones o translocaciones en el gen CD96¹², relacionado con el CTO, pero ello no ha clarificado la situación, ya que no todos los casos considerados como síndromes de CTO o CTO-like las tenían. En la actualidad, la causa del síndrome BOS/ Oberklaid-Danks es desconocida. De la serie de pacientes descritos por Hastings y cols.^{10, 12} fueron analizados con array-CGH 44K, y no se encontró ninguna alteración que pudiera considerarse relacionada con el síndrome.

En junio de este mismo año, Hoischen y cols.¹⁵ estudiaron los exomas de 13 pacientes con fenotipo del síndrome BOS, y en 7 de ellos encontraron mutaciones *de novo* sin sentido en heterocigosis en *ASXL1*, gen necesario para el mantenimiento tanto de la activación como del silenciamiento de los genes Hox. Esos autores concluyen que el síndrome debe ser genéticamente heterogéneo. Este gen se localiza en el cromosoma 20q11.21.

El paciente que se describe en este trabajo es el primero diagnosticado con este síndrome entre los recién nacidos consecutivos de la base de datos del ECEMC. Por tanto, su frecuencia mínima en nuestra población es de 1:2.648.286 recién nacidos, o lo que es lo mismo, 0,38 por cada millón de nacimientos.

Para finalizar, conviene destacar la importancia de conocer todos los aspectos y características de los síndromes nuevos, y especialmente los muy poco frecuentes, antes de establecer un diagnóstico; y mucho más teniendo en cuenta que de ese diagnóstico se deriva un asesoramiento genético y reproductivo. Precisamente por la falta de especificidad

de la asociación entre las malformaciones y otros defectos congénitos con los factores causales (sean genéticos o ambientales), es importante describir en detalle y publicar los nuevos casos de estos tipos de síndromes tan poco frecuentes.

REFERENCIAS

1. Bohring A, Silengo M, Lerone M, Superneau DW, Spaich C, Braddoc SR, Poss A, Opitz JM. Severe end of Opitz trigonocephaly C syndrome or new syndrome? *Am J Genet.* 1999;85:438-446.
2. Oberklaid F, Danks DM. The Opitz trigonocephaly syndrome. *Am J Dis Child.* 1975;129:1348-1349.
3. Hastings R, Cobben JM, Gillessen-Kaesbach G, Goodship J, Hove H, Kjaergaard S, Kemp H, Kingston H, Lunt P, Mansour S, McGowan R, Metcalfe K, Murdoch-Davis C, Ray M, Rio M, Smithson S, Tolmie J, Turnpenny P, van Bon B, Wieczorek D, Newbury-Ecob R. Bohring-Opitz (Oberklaid-Danks) syndrome: clinical study, review of the literature, and discussion of possible pathogenesis. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(5):513-519.
4. Lindor N, Ramin KD, Kleinber F, Bite U. Severe end of Optiz trinocephaly C Syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;92:363-365.
5. Nakane T, Kubota T, Fukushima Y, Hata Y, Ishii J, Komyama A. Opitz trigonocephaly C like-syndrome or Bohring Opitz syndrome: another example. *Am J Med Genet.* 2000;92:361-362.
6. Greenhalgh KL, Newbury-Ecob RA, Lunt PW, Dolling CL, Hargreaves H, Smithson SF. Siblings with Bohring-Opitz syndrome. *Clin Dysmorph.* 2003;12:15-19.
7. Brunner HG, van Tintelen JP, de Boer RJ. Bohring syndrome. *Am J Med Genet.* 2000 Jun 19;92(5):366-368.
8. Osaki M, Makita Y, Miura J, Abe N, Noguchi Sm Miyamoto A. A japanese boy with apparent Bohring-Opitz or C-like syndrome. *Am J Med Genet.* 2006;140A:897-899.
9. Bohring A, Oudesluijs G, Grange D, Zampino G, Thierry P. New cases of Bohring Opitz syndrome, update and critical review of the literature. *Am J Med Genet.* 2006; 140A:1257-1263.
10. Hastings RWT, Newbury Ecob R, Lunt PW. A case of probable Bohring-Opitz syndrome and medulloblastoma. *Clin Dysmorphol.* 2010;19:202-205.
11. Pierron S, Richelme C, Triolo V, Mas JC, Griffet J, Karmous-Benailly H, Quere M, Kaname T, Lambert JC, Giuliano F. Evolution of a patient with Bohring-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009 Aug;149A(8):1754-1757.
12. Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Makita Y, Okamoto N, Maehara H, Owan I. et al. Mutations in CD 96, a member of the immunoglobulin superfamily, cause a form of the C Optiz trigonocephaly syndrome. *Am J Hum Genet.* 2007;81:835-841.
13. Hoischen A, van Bon BW, Rodríguez-Santiago B, Gilissen C, Vissers LE, de Vries P, Janssen I, van Lier B, Hastings R, Smithson SF, Newbury-Ecob R, Kjaergaard S, Goodship J, McGowan R, Bartholdi D, Rauch A, Peippo M, Cobben JM, Wieczorek D, Gillessen-Kaesbach G, Veltman JA, Brunner HG, de Vries BB. De novo nonsense mutations in ASXL1 cause Bohring-Opitz syndrome. *Nat Genet.* 2011;43(8):729-731.