

Орофациодигитальный синдром I типа у ребенка 12 лет

М.П. Сафонова¹, Н.М. Зайкова^{1,2}, О.А. Серебрякова², Е.А. Потрохова¹, Л.С. Балева¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Orofaciodigital syndrome type I in a twelve-year-old child

M.P. Safonova¹, N.M. Zaykova^{1,2}, O.A. Serebryakova², E.A. Potrokhova¹, L.S. Baleva¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Орофациодигитальный синдром I типа — редкое (орфанное) заболевание с распространенностью 1:50000 — 1:250000, проявляющееся аномалиями лицевого отдела черепа, ротовой полости и пальцев, а также поражением внутренних органов, в том числе почек. Орофациодигитальный синдром I типа наследуется по X-сцепленному доминантному типу, встречается преимущественно у лиц женского пола и возникает в результате нарушения формирования первичной реснички. В статье представлены клиническое наблюдение пациентки 12 лет с диагнозом орофациодигитальный синдром I типа и патогенетические аспекты проявлений синдрома по данным литературы. Продемонстрирован значительный диапазон генетической гетерогенности и клинического полиморфизма у больных с мутациями в гене *OFD1*.

Ключевые слова: дети, цилиопатии, орофациодигитальный синдром тип I, множественные пороки развития, орфанные синдромы, кисты почек.

Для цитирования: Сафонова М.П., Зайкова Н.М., Серебрякова О.А., Потрохова Е.А., Балева Л.С. Орофациодигитальный синдром I типа у ребенка 12 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 79–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-79-84

Orofaciodigital syndrome type I is a rare (orphan) disease with a prevalence of 1:50,000 to 1:250,000, characterized by craniofacial, oral, and digital anomalies, as well as involvement of internal organs, including the kidneys. Orofaciodigital syndrome type I is inherited in an X-linked dominant manner, primarily affecting females, and arises from defects in the formation of primary cilia. This article presents a clinical case of a 12-year-old patient diagnosed with orofacioidigital syndrome type I, along with a review of the pathogenic mechanisms and clinical manifestations of the syndrome based on literature data. The article demonstrates the significant genetic heterogeneity and clinical variability among patients with mutations in the *OFD1* gene.

Key words: children, ciliopathy, orofacioidigital syndrome type I, multiple developmental abnormalities, orphan syndromes.

For citation: M.P. Safonova, N.M. Zaikova, O.A. Serebryakova, E.A. Potrokhova, L.S. Baleva Orofacial digital syndrome type I in twelve-year-old child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(6): 79–84 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-79-84

Орофациодигитальные синдромы — гетерогенная группа редких генетических комбинированных пороков развития, включающих аномалии лица, полости рта и пальцев, а также широкий спектр дополнительных признаков, различающихся при разных типах [1]. В настоящее время известно около 14 типов орофациодигитальных синдромов, в базе данных OMIM предварительно представлены 15–18-й типы орофациодигитального синдрома, а также описаны клинические случаи, которые не соответствуют описанным типам, что свидетельствует о высокой фенотипической гетерогенности орофациодигитальных синдромов [1–3].

Наиболее часто встречается орофациодигитальный синдром I типа с распространенностью от 1:50000 до 1:250000 [1]. Данный синдром вызван мутацией гена *OFD1*, кодирующего белок OFD1 centrosомы и базального тельца первичных цилий. В 75% случаев мутация возникает *de novo* и не обнаруживается у родителей пробанда. Орофациодигитальный синдром I типа наследуется по X-сцепленному доминантному типу и встречается преимущественно у лиц

женского пола, часто приводя к внутриутробной гибели эмбрионов мужского пола.

Первое сообщение об орофациодигитальном синдроме I типа относится к 1954 г., когда E. Papillon-Leage и J. Psaume [4] описали 8 клинических случаев пациентов с аномалиями лица, ротовой полости и пальцев. В 1962 г. R.J. Gorlin и J. Psaume [5] представили описание 22 клинических случаев орофациодигитального синдрома I типа. Авторы отмечали возникновение данных симптомов исключительно у женщин. В 1997 г. была картирована область на коротком плече X-хромосомы, ответственная за возникновение орофациодигитального синдрома I типа, а в 2001 г. впервые была подтверждена взаимосвязь данного синдрома и мутаций гена, названного вследствие этого *OFD1* [6, 7].

Патогенез

Орофациодигитальный синдром I типа связан с дисфункцией центриолей и нарушением формирования первичной реснички, что позволяет отнести данный синдром к цилиопатиям, группе наслед-

ственных заболеваний, связанных с патологией ресничек, в которую также входят синдромы Картагенера, Барде—Бидля, Мекеля, Жубера и другие [8, 9].

Орофациодигитальный синдром I типа отличается от других цилиопатий широким спектром клинических проявлений, связанных преимущественно с поражением первичных ресничек. Характерной особенностью первичных ресничек служит то, что они содержатся в клетке только в период интерфазы и представляют собой одиночные, неподвижные выросты, клеточного цикла. Они функционируют как хемосенсоры, осмосенсоры и механосенсоры, обеспечивают ощущение света, запаха и восприятия звука в органах тела, а также необходимы для морфогенеза нормальных тканей (рис. 1).

Процесс формирования первичных ресничек (цилиогенез) тесно связан с удвоением материнской и дочерней центриолей во время клеточного деления. В S-фазе клеточного цикла происходят разрушение первичной реснички и дупликация центриолей. Материнская центриоль после разрушения веретена деления превращается в базальное тельце. При формировании первичной реснички от базального тельца дистально простираются микротрубочки, образующие аксонему (стержень) первичной реснички. Белок OFD1, кодируемый одноименным геном, служит компонентом дистального придатка материнской центриоли, участвует в контроле ее длины, стабилизируя длину микротрубочек. В отсутствие данного белка в результате мутации кодирующего гена дистальный участок аномально удлиняется в фазу G2 митоза, что приводит к нарушению формирования

базального тельца и соответственно, первичной реснички [9].

К типичным проявлениям орофациодигитального синдрома I типа относят пороки развития лица, полости рта, кистей и стоп. Черепно-лицевые аномалии включают асимметрию лица, гипертелоризм, срединную расщелину верхней губы, гипоплазию крыльев носа, аномалии уздечки, аномалии языка (расщелины, кисты, гамартома) и аномальный прикус с отсутствующими или дополнительными зубами [10]. Часто встречается асимметричная брахидактилия и/или синдактилия пальцев рук и ног [10].

Далее представлен клинический случай, демонстрирующий широкий диапазон проявлений орофациодигитального синдрома I типа.

Клинический случай. Пациентка А., 12 лет, наблюдается в педиатрическом отделении НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева с жалобами на периодические боли в животе.

Ребенок от здоровых родителей, третьей нормально протекавшей беременности (первая беременность — медицинский аборт; вторая беременность закончилась родами здорового мальчика). Родилась в результате естественных срочных родов с массой тела 3550 г, длиной тела 56 см, оценка по шкале Апгар 9 и 10 баллов. С первого дня жизни у пациентки А. были диагностированы множественные пороки развития: расщелина кончика языка, твердого и мягкого неба, эмбриональные тяжи верхней губы, деформация альвеолярных отростков челюсти, эпикант, гнездная алопеция, синдактилия, брахидактилия и укорочение левой нижней конечности. Раннее психомоторное развитие с отставанием: сидит с 11 мес, ходит с 24 мес.

Множественные пороки развития послужили показанием к проведению оперативных вмешательств. В возрасте 8 мес жизни проведено удаление фибром на боковой поверхности языка справа и слева, пластика расщелины кончика языка, рассечение эмбриональных тяжей слизистой оболочки в области верхней губы, электрокоагуляция образований по задней поверхности ушной раковины справа. В возрасте 2 и 3 лет проведены повторные оперативные вмешательства для устранения синдактилии II—III, IV—V пальцев правой кисти, I—II, III—IV пальцев левой кисти.

При объективном осмотре массо-ростовые показатели ниже среднего, соответствуют 10–25%, индекс массы тела, 15,2, кг/м², SDS индекса массы тела –1,45. На момент осмотра психоречевое и интеллектуальное развитие по возрасту, в школе учится хорошо, несмотря на врожденные пороки центральной нервной системы. Отмечены множественные черепно-лицевые дисморфии, аномалии развития конечностей: асимметричное лицо, широкие брови, гипертелоризм, высокий лоб, периорбитальная полнота, широкая плоская спинка носа, эпикантус, гипоплазия крыльев носа, гипоплазия эмали, нару-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Сафонова Манушак Петросовна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9779–9899

Зайкова Наталья Михайловна — д.м.н., проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. приемным отделением, врач-нефролог отделения нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–8166–2449

Серебрякова Ольга Александровна — ординатор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–2608–7904

Потрохова Елена Александровна — д.м.н., проф., зав. педиатрическим отделением, вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9836–6841

Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. научного отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9914–0123

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

шение прикуса, отсутствие боковых резцов, деформация альвеолярных отростков челюсти, гипоплазия нижней челюсти, состояние после пластики расщелины верхней губы, расщелины кончика языка, гнездная алопеция, брахидактилия, укорочение левой ноги на 3,6 см, укорочение левой руки на 2 см, брахидактилия пальцев стоп, двусторонняя сандалевидная щель и неполная синдактилия на II–III пальцах стоп (рис. 2 а, б).

В результате обследования у пациентки выявлено умеренное снижение функции почек (креати-

нин 68 мкмоль/л при норме до 105 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 78,7 мл/мин/1,72 м²), что соответствует хронической болезни почек С2; концентрационная функция почек снижена (1003–1013 г/мл), мочевого синдрома нет (микроальбуминурия отсутствует, β_2 -микроглобулин в норме), признаков цитолиза и внутрипеченочного холестаза не выявлено. При магнитно-резонансной томографии головного мозга диагностирована полная агенезия мозолистого тела головного мозга, гипоплазия червя мозжечка, компенсированная гидроцефалия

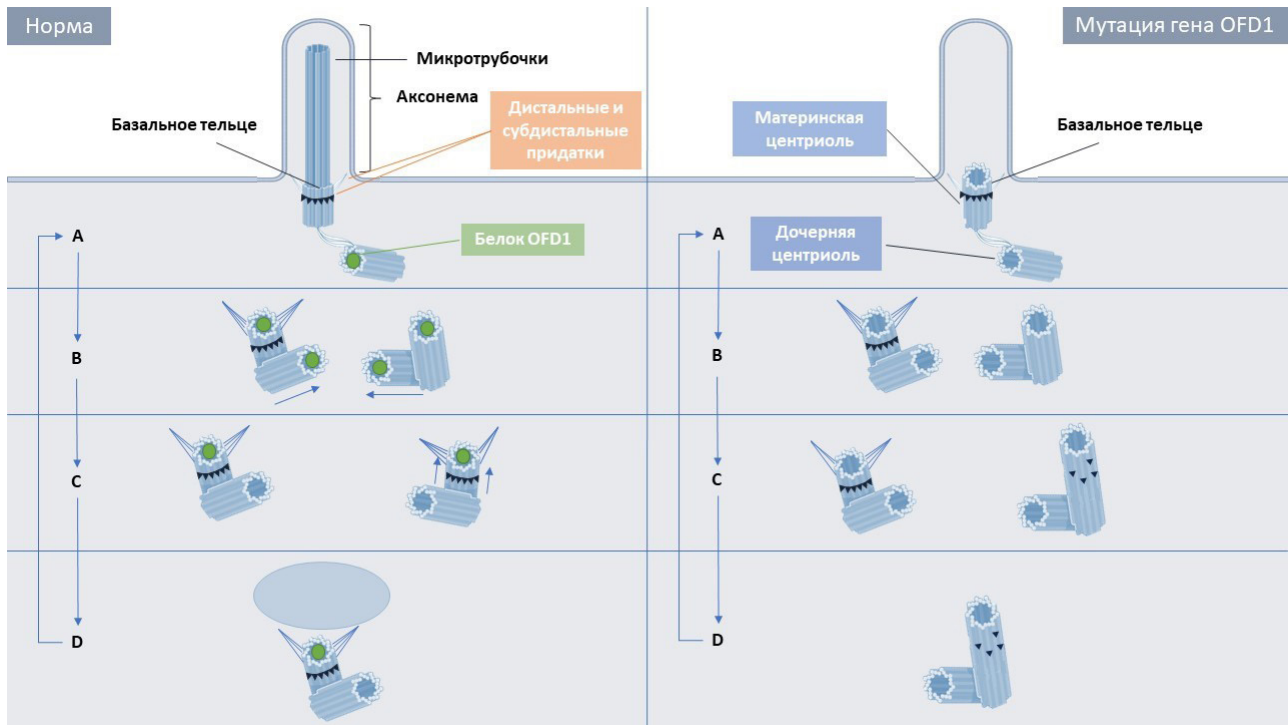


Рис. 1. Патогенез орофациодигитального синдрома I типа.

Слева — функция неизмененного белка OFD1, справа — схема функции мутантного белка OFD1 в результате мутации гена OFD1, ведущее к отсутствию аксонемы первичной реснички. А — фаза митоза G1; В — фаза митоза S; С — фаза G2/M; D — ранняя фаза G1.

Fig. 1. Pathogenesis of OFD1. The function of the unchanged OFD1 protein is shown on the left. On the right the function of the mutant OFD1 protein is shown, leading to the absence of the axoneme of the primary cilia. A — G1 phase. B — S phase. C — G2/M phase. D is the early G1 phase.



Рис. 2. Внешний вид кистей (а) и стоп (б) пациента с орофациодигитальным синдромом I типа.

Fig. 2. Appearance of the hands of a patient with OFD1.

боковых желудочков. По данным магнитно-резонансной томографии почек и органов брюшной полости имеются кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков (преимущественно левой доли), кальцинат печени, кистозное расширение общего желчного протока (холедоха) на уровне головки поджелудочной железы, мелкие кисты поджелудочной железы (рис. 3). Почки расположены правильно, увеличены, визуализируются множественные мелкие кисты диаметром до 4 мм.

По результатам суточного мониторингирования артериального давления выявлены признаки лабильной диастолической артериальной гипертензии. У пациентки имелась также гиперметропия слабой степени, при осмотре глазного дна обнаруживается псевдозастойный диск зрительного нерва.

Согласно данным молекулярного цитогенетического анализа выявлен вариант нормального кариотипа — 46, XX. Проведен поиск мутаций в 56 генах, ответственных за синдромы Жубер и Барде—Бидля, выявлена спорадическая гетерозиготная делеция (chrX: 13773332 CAATC>C) в 12-м экзоне гена *OFD1* со сдвигом рамки считывания и формированием стоп-кодона. С целью валидации результатов молекулярно-генетического исследования проводилось секвенирование по Сэнгеру у членов семьи. Родители ребенка оказались здоровыми, у пациентки выявлен патогенный вариант с. 1193_1196 del в гетерозиготном состоянии. Анализ сегрегации подтвердил *de novo* происхождение варианта.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных, результатов молекулярно-генетического исследования у ребенка диагностирован орофациодигитальный синдром I типа. Этиотропная и патогенетическая терапии данного заболевания в настоящее время не разработаны, лечение является симптоматическим в период развития почечной и печеночной недостаточности. С учетом выявлен-

ных изменений в результате диагностического поиска назначена гепатопротекторная терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты 10 мг/кг/сут. В настоящее время показаний к нефропротективной терапии нет, рекомендованы контроль артериального давления, микроальбуминурии, наблюдение нефролога.

Цель ортопедического лечения у нашей пациентки — достижение одинаковой длины нижних конечностей, в связи с чем планируется продолжение ортопедической хирургической коррекции (эпифизиодез); кроме того, в плане подготовка к пластике альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей, стимуляции роста челюстей и дальнейшего протезирования с целью замещения дефектов зубного ряда. В будущем пробанду при планировании деторождения рекомендована консультация врача-генетика с целью кариотипирования плода на ранних сроках беременности.

Обсуждение

Описанный нами случай демонстрирует значительный диапазон клинических проявлений у больных с мутациями в гене *OFD1*. По данным литературы наиболее частыми проявлениями орофациодигитального синдрома I типа служат расщелина мягкого или твердого неба, агенезия мозолистого тела, аномалии языка и зубов (см. таблицу). У отдельных пациентов наблюдаются также структурные аномалии центральной нервной системы, такие как агенезия мозолистого тела, агенезия мозжечка или порок развития Денди—Уокера, который включает триаду признаков: гидроцефалию, гипоплазию или аплазию мозжечка и кисты задней черепной ямки [10–14]. Примерно 50% женщин с орофациодигитальным синдромом I типа имеют некоторую степень умственной отсталости [13, 14].

Симптомокомплекс пациентки А. включает практически все описанные при данном синдроме про-



Рис. 3. Кистозная деформация общего желчного протока (холедоха) на уровне головки поджелудочной железы. Мелкие паренхиматозные кисты поджелудочной железы.

Fig. 3. Cystic deformity of the choledochus at the level of the head of the pancreas. Small parenchymal cysts of the pancreas.

Таблица. Частота клинических проявлений орофациодигитального синдрома I типа по данным литературы и у пациентки А.
Table. Clinical manifestations frequency of orofaciодigital syndrome type 1 according to literature and patient's phenotype

Локализация	Клинические проявления	Gorlin R.J., 1961 [5]	Ferrante M.I., 2001 [7]	Thauvin-Robinet C., 2006 [12]	Macca M., 2009 [13]	Bisschoff I.J., 2013 [14]	Пациентка А.
Ротовая полость	Расщелина/дефект мягкого и твердого неба	77% (17/22)	71% (5/7)	40% (10/25)	49,6% (67/135)	71,4% (20/28)	+
	Гипертрофия уздечки языка	100% (22/22)					—
	Расщелины языка/дольчатый язык	100% (22/22)	14% (1/7)	75% (12/16)	84,1% (106/126)	78,6% (22/28)	+
	Гамартома языка		43% (3/7)	69% (11/16)		68% (19/28)	+
	Аномалии зубов			50% (8/16)	43,3% (58/134)	87% (20/23)	+
Лицо	Гипоплазия крыльев носа	59% (13/22)		53% (8/15)			+
	Гипертелоризм			50% (8/16)		50% (13/26)	+
	Расщелина верхней губы			27% (4/15)	32,6% (44/135)	57% (15/26)	+
Верхние/нижние конечности	Синдактилия		43% (3/7)	31% (5/16)	49,6% (67/135)		+
	Брахидактилия		14% (1/7)	87,5% (14/16)	63,7% (86/135)		+
	Клинодактилия		28% (2/7)	62,5% (10/16)	47,4% (64/135)		+
ЦНС	Задержка психомоторного развития/умственная отсталость	36% (8/22)	57% (4/7)	43% (6/14)	28,9% (39/135)	28,0% (7/25)	—
	Агенезия мозолистого тела			80% (8/10)		81,2% (13/16)	+
Почки	Кисты почек		43% (3/7)	20% (2/10)	37,3% (50/134)	26,1% (6/23)	+
Другое	Кисты печени/поджелудочной		14% (1/7)				+

явления, среди которых кистозное поражение почек, печени, желчных протоков, поджелудочной железы, пороки развития лица и конечностей. Кроме того, в ходе обследования пациентки было обнаружено вовлечение органов центральной нервной системы, а именно аплазия мозолистого тела, аномалия Денди–Уокера при сохранном интеллекте и нормальном психо-речевом развитии.

С целью определения возможного прогноза течения заболевания в настоящее время широко исследуются ассоциации фенотипа и генотипа [15–17]. Ранее сообщалось об аналогичном с найденным у пациента патогенном варианте chrX: 13773332 AATC>C в гене *OFD1*, приводящим к орофациодигитальному синдрому I типа. В исследовании C. Praticchizzo и соавт. [16] мутация c.1193_1196delAATC описывалась у 4 пациентов, у 2 из них она была спорадической. В другом исследовании был описан семейный случай орофациодигитального синдрома

I типа у 2 сестер и их матери с одинаковой мутацией c.1193_1196delAATC [17]. У всех членов семьи наблюдались аномалии развития в виде алопеции, лицевых аномалий, расщепления твердого неба, брахидактилии. Кроме того, у матери обнаружен поликистоз почек, у старшей дочери — задержка развития, дольчатость языка, клинодактилия, а у младшей дочери выявлены синдактилия, преаксиальная полидактилия, дольчатость языка и полная агенезия мозолистого тела. Таким образом, было доказано, что случайная инактивация X-хромосомы не является причиной внутрисемейных фенотипических различий.

Заключение

Орофациодигитальный синдром I типа — фенотипически и генетически гетерогенное заболевание, связанное с нарушением процесса формирования первичных ресничек (цилиогенез) и характеризующееся развитием множественных аномалий скелета,

что и подтверждает представленный клинический случай. В научной литературе не установлена четкая связь между локализацией варианта в гене и клиническими проявлениями, что требует взаимодействия врачей разного профиля: генетиков, нефрологов, офтальмологов, челюстно-лицевых хирургов, травматологов-ортопедов и стоматологов-ортодонтотв. Симптомкомплекс пациентки А. включает широкий спектр

клинических проявлений, среди которых кистозное поражение почек, печени, желчных протоков, поджелудочной железы, агенезия мозолистого тела, пороки развития лица и конечностей, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике данного синдрома, а также разработки патогенетической терапии с целью замедления прогрессирования хронической болезни почек и патологии печени.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bruel A.L., Franco B., Duffourd Y., Thevenon J., Jegou L., Lopez E. et al. Fifteen years of research on oral-facial-digital syndromes: from 1 to 16 causal genes. *J Med Genet* 2017; 54(6): 371–380. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104436.
2. Panigrahi I., Das R.R., Kulkarni K.P., Marwaha R.K. Overlapping phenotypes in OFD type II and OFD type VI: report of two cases. *Clin Dysmorphol* 2013; 22(3): 109–114. DOI: 10.1097/MCD.0b013e32835fe161
3. Thevenon J., Duplomb L., Phadke S., Eguether T., Saunier A., Avila M. et al. Autosomal recessive IFT57 hypomorphic mutation cause ciliary transport defect in unclassified oral-facial-digital syndrome with short stature and brachymesophalangia. *Clin Genet* 2016 ;90(6): 509–517. DOI: 10.1111/cge.12785
4. Papillon-Leage E., Psaume J. Dysmorphie des freins buccaux [Abnormalities of the buccal frenula]. *Actual Odontostomatol (Paris)* 1954; 8(25): 7–26.
5. Gorlin R.J., Psaume J. Orodigitofacial dysostosis—a new syndrome. A study of 22 cases. *J Pediatr* 1962; 61: 520–530. DOI: 10.1016/s0022-3476(62)80143-7
6. Feather S.A., Woolf A.S., Donnai D., Malcolm S., Winter R.M. The oral-facial-digital syndrome type 1 (OFD1), a cause of polycystic kidney disease and associated malformations, maps to Xp22.2-Xp22.3. *Hum Mol Genet* 1997; 6(7): 1163–1167. DOI: 10.1093/hmg/6.7.1163
7. Ferrante M.I., Giorgio G., Feather S.A., Bulfone A., Wright V., Ghiani M. et al. Identification of the gene for oral-facial-digital type I syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68(3): 569–576. DOI: 10.1086/318802
8. Reiter J.F., Leroux M.R. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18(9): 533–547. DOI: 10.1038/nrm.2017.60
9. Потрохова Е.А., Бабаян М.Л., Балева Л.С., Сафонова М.П., Сипягина А.Е. Синдром Барде–Бидля. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(6): 76–83. [Potrokhova E.A., Babayan M.L., Baleva L.S., Safoanova M.P., Sipyagina A.E. Bardet–Biedl Syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2020; 65(6): 76–83. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–76–83
10. Thauvin-Robinet C., Cossée M., Cormier-Daire V., Van Maldergem L., Toutain A., Alembik Y. et al. Clinical, molecular, and genotype-phenotype correlation studies from 25 cases of oral-facial-digital syndrome type 1: a French and Belgian collaborative study. *J Med Genet* 2006; 43(1): 54–61. DOI: 10.1136/jmg.2004.027672
11. Arslanhan M.D., Gulensoy D., Firat-Karalar E.N. A Proximity Mapping Journey into the Biology of the Mammalian Centrosome/Cilium Complex. *Cells* 2020; 9(6): 1390. DOI:10.3390/cells9061390
12. Chetty-John S., Piwnicka-Worms K., Bryant J., Bernardini I., Fischer R. E., Heller T. et al. Fibrocystic disease of liver and pancreas; under-recognized features of the X-linked ciliopathy oral-facial-digital syndrome type 1 (OFD I). *Am J Med Genet A* 2010; 152A(10): 2640–2645. DOI: 10.1002/ajmg.a.33666
13. Papuc S.M., Erbescu A., Glangher A., Streata I., Riza A. L., Budisteanu M. et al. Autistic Behavior as Novel Clinical Finding in OFD1 Syndrome. *Genes (Basel)* 2023; 14(2): 327. DOI: 10.3390/genes14020327
14. Macca M., Franco B. The molecular basis of oral-facial-digital syndrome, type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151C(4): 318–325. DOI: 10.1002/ajmg.c.30224
15. Bisschoff I.J., Zeschnigk C., Horn D., Wellek B., Rieß A., Wesels M. et al. Novel mutations including deletions of the entire OFD1 gene in 30 families with type 1 orofacioidigital syndrome: a study of the extensive clinical variability. *Hum Mutat* 2013; 34(1): 237–247. DOI: 10.1002/humu.22224
16. Prattichizzo C., Macca M., Novelli V., Giorgio G., Barra A., Franco B. Mutational spectrum of the oral-facial-digital type I syndrome: a study on a large collection of patients. *Hum Mutat* 2008; 29(10): 1237–1246. DOI: 10.1002/humu.20792
17. Shimajima K., Shimada S., Sugawara M., Yoshikawa N., Nijima S., Urao M. et al. Challenges in genetic counseling because of intra-familial phenotypic variation of oral-facial-digital syndrome type 1. *Congenit Anom (Kyoto)* 2013; 53(4): 155–159. DOI: 10.1111/j.1741–4520.2012.00384.x

Поступила: 15.07.24

Received on: 2024.07.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.