

**Г.Г. Гузеев<sup>1</sup>, И.В. Канивец<sup>1</sup>, С.А. Коростелев<sup>2</sup>,  
Н.А. Семенова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Филатовская детская клиническая больница, Москва

<sup>2</sup>Первый московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова

## Синдром Жубер

**Ключевые слова:** синдром Жубер, задержка развития, эпилепсия, симптом «коренного зуба», нефронофтиз, хромосомный микроматричный анализ.

**Контактная информация:** Канивец Илья Вячеславович. E-mail: dr.kanivets.com

© Коллектив авторов, 2013

**С**индром Жубер (*Joubert syndrome*) – редкое наследственное заболевание, характеризующиеся тремя основными признаками: аномалией мозжечка и ствола головного мозга, называемой симптомом «коренного зуба» (*molar tooth sign*), гипотонией и задержкой развития. Другие клинические проявления могут включать эпизодическое тахипноэ или апноэ и/или атипичные движения глаз, дистрофию сетчатки, заболевания почек, колобомы, затылочное энцефалоцеле, фиброз печени, полидактилию, гамартомы полости рта и патологию эндокринной системы. Известно 18 генов, мутации в которых приводят к синдрому Жубер. В статье приведен обзор синдрома Жубер, освещены таких его аспекты, как диагностические критерии, генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм и основные принципы ведения пациентов. Мы приводим описание ребенка с синдромом Жубер, подтвержденным хромосомным микроматричным анализом.

В практике генетического консультирования часто приходится сталкиваться с недифференцированными синдромальными формами множественных врожденных пороков развития/умственной отсталости (*MCA/MR syndromes*). Один из них – синдром Жубер, диагностика которого осложняется отсутствием характерного лицевого фенотипа, многообразием клинических проявлений и сходством многих из них с другими наследственными, в том числе микроделеционными/микродупликационными син-

дромами. Все это затрудняет постановку окончательного диагноза и прогноз.

В 1969 году врач-ординатор детской больницы Монреаля Мари Жубер с соавторами описала 4 sibсов от состоящих в кровном родстве родителей. Ее первым пациентом был мальчик, госпитализированный в клинику в возрасте 6 мес. До 2002 года этот пациент оставался жив. Название «Синдром Жубер» было предложено Ойгеном Болтшаузером и Вернером Ислером в 1977 году [1].

*Диагностические критерии* синдрома Жубер продолжают меняться, но большинство авторов считают обязательным нейрорадиологическим признаком симптом «коренного зуба» [2]. Диагноз «классического» синдрома Жубер основан на наличии трех основных критериев:

▶ симптом «коренного зуба»: на МРТ в аксиальной плоскости через точку соединения среднего мозга и моста (область перешейка) выявляются признаки гипоплазии червя мозжечка и сопутствующие аномалии ствола мозга [3]. Признак «коренного зуба» включает в себя аномально глубокую межжюквовую ямку, заметные, прямые и утолщенные верхние ножки мозжечка и гипоплазию червя мозжечка [4];

▶ гипотония в раннем детском возрасте с последующим развитием атаксии;

▶ задержка развития/умственная отсталость.

Дополнительные признаки, часто наблюдаемые у пациентов с синдромом Жубер:

**G.G. GUZEEV, I.V. KANIVETS, N.A. SEMENOVA, S.A. KOROSTELEV**

### Joubert syndrome

**Key words:** Joubert syndrome, developmental delay, epilepsy, molar tooth sign, nephronophthisis, chromosomal microarray analysis.

▶ патологический дыхательный паттерн (чередование тахипноэ и/или апноэ);

▶ аномальные движения глаз: как правило, окуломоторная апраксия или затруднения при плавном слежении за предметами и подергивание при пристальном взгляде [5].

Термин «синдром Жубер и связанные расстройства» относится к пациентам с синдромом Жубер, имеющим дополнительные признаки, включая дистрофию сетчатки, заболевания почек, колобомы, затылочное энцефалоцеле, фиброз печени, полидактилию, гамартомы полости рта и другие нарушения. У значительной части пациентов с диагнозом «классический синдром Жубер» с течением времени проявляются дополнительные признаки, представляющие собой «синдром Жубер и связанные расстройства». Учитывая общность главных диагностических критериев, мы будем использовать термин «синдром Жубер» как для описания пациентов с классическим синдромом Жубер, так и для пациентов с синдромом Жубер и связанными расстройствами.

**Этиология.** Известны 18 генов, мутации в которых вызывают синдром Жубер: *NPHP1*, *AHI1*, *CEP290* (*NPHP6*), *TMEM67* (*MKS3*), *RPGRIP1L*, *CC2D2A*, *ARL13B*, *INPP5E*, *OFD1*, *TMEM216*, *KIF7*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TMEM237*, *CEP41*, *TMEM138*, *C5orf42*, и *TTC21B* (табл. 1).

Вероятно, могут быть вовлечены и другие локусы:

▶ примерно у 50% людей с синдромом Жубер и связанными расстройствами была идентифицирована мутация в одном из известных генов;

▶ фенотип синдрома Жубер во многих семьях не был связан ни с одним из генов, идентифицированных к настоящему времени.

**Клиническая картина.** Синдром Жубер характеризуется тремя основными признаками: характерной аномалией мозжечка и ствола головного мозга, называемой симптом «коренного зуба», гипотонией и задержкой развития. Часто эти проявления сопровождаются эпизодическим тахипноэ или апноэ [21] и/или атипичными движениями глаз [22]. Нарушения дыхания с возрастом проходят, со временем развивается стволотая атаксия и задержка моторного развития. Кроме того, у пациентов с синдромом Жубер могут наблюдаться дистрофия сетчатки, заболевания почек, колобомы, затылочное энцефалоцеле, фиброз печени, полидактилия, гамартомы полости рта и патология эндокринной системы. Когнитивные способности варьируют от тяжелого дефицита до практически нормального интеллекта [23]. При синдроме Жубер наблюдаются внутри- и межсемейные фенотипические различия (табл. 2).

**Распространенность синдрома Жубер** не определена. Многие авторы приводят цифры от 1:80000 до 1:100000, но эта оценка может быть занижена [35].

*Дифференциальную диагностику* синдрома Жубер проводят со следующими заболеваниями: нефронофтиз, синдром Когана, врожденный амвроз Лебера, синдром Барде-Бидля, синдром Меккеля, синдром MORM (умственная отсталость, ожирение, дистрофия сетчатки, микропенис), оро-фацио-

**Таблица 1**  
**Молекулярно-генетические исследования, используемые при синдроме Жубер**

Ген	Локус	Доля синдрома Жубер, приписываемая мутациям в этом гене	Метод исследования
<i>AHI1</i>	6q23.3	~7-10% [6, 7]	Секвенирование <sup>1</sup>
<i>ARL13B</i>	3q11.1	<1% [8]	Секвенирование <sup>1</sup>
<i>C5orf42</i>	5p13.2	Неизвестна	Секвенирование
<i>CC2D2A</i>	4p15.32	~10% [9-11]	Секвенирование <sup>1</sup>
<i>CEP41</i>	7q32.2	<1% <sup>2</sup>	Секвенирование
<i>CEP290</i>	12q21.32	~10% [13]	Секвенирование Анализ на делеции/дупликации <sup>3</sup>
<i>INPP5E</i>	9q34.3	Неизвестна <sup>4</sup>	Секвенирование <sup>1</sup>
<i>KIF7</i>	15q26.1	Неизвестна <sup>4</sup>	Секвенирование
<i>NPHP1</i>	2q13	~1-2% <sup>5</sup>	Таргетный анализ мутаций Анализ на делеции/дупликации <sup>3,6</sup> Секвенирование
<i>OFD1</i>	Xp22.2	<1% [16]	Секвенирование
<i>RPGRIP1L</i>	16q12.2	2-4% [17]	Секвенирование <sup>1</sup>
<i>TCTN1</i>	12q24.11	Неизвестна <sup>4</sup>	Секвенирование
<i>TCTN2</i>	12q24.31	Неизвестна <sup>4</sup>	Секвенирование
<i>TMEM67</i>	8q22.1	~10% [18]	Секвенирование <sup>1</sup>
<i>TMEM138</i>	11q12.2	Неизвестна	Секвенирование Анализ на делеции/дупликации <sup>3</sup>
<i>TMEM216</i>	11q12.2	~3% <sup>7</sup>	Секвенирование <sup>1</sup> Таргетный анализ мутаций
<i>TMEM237</i>	2q33.1	<1% [20]	Секвенирование
<i>TTC21B</i>	2q24.3	Неизвестна	Секвенирование

<sup>1</sup> Хотя анализ на делеции/дупликации доступен клинически, не было описано делеций или дупликаций, связанных с генами *AHI1*, *TMEM67*, *RPGRIP1L*, *CC2D2A*, *ARL13B*, *INPP5E*, *TMEM138* или *TMEM216* и вызывающих синдром Жубер.

<sup>2</sup> Только двое из 720 пациентов с синдромом Жубер (у большинства из них была исключена мутация в генах, ассоциированных с синдромом Жубер) [12].

<sup>3</sup> Могут быть использованы различные методы, включая количественную ПЦР, ПЦР длинных фрагментов (long-range PCR), MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification* – разновидность полимеразной цепной реакции, которая позволяет амплифицировать множество копий при помощи только одной пары праймеров) и хромосомный микроматричный анализ.

<sup>4</sup> Относительная доля мутаций в этом гене, приводящих к синдрому Жубер, остается неизвестной, так как было описано ограниченное число пациентов с мутациями [14].

<sup>5</sup> Может быть выше у пациентов с нефронофтизом [15].

<sup>6</sup> Гомозиготные делеции были связаны с редкими случаями синдрома Жубер. Анализ на делеции/дупликации способен выявить гетерозиготную делецию, но не точковую мутацию в гене *NPHP1*.

<sup>7</sup> У 14 из 462 (~3%) семей с синдромом Жубер имелась мутация в гене *TMEM216* [19].

дигитальный синдром 1-го типа, гидролетальный синдром, акрокаллезный синдром.

Пациентам с синдромом Жубер рекомендуется ежегодное наблюдение у ряда специалистов:

- ▶ наблюдение педиатра и невролога с оценкой физического, психомоторного и полового развития, дыхательной системы (включая симптомы апноэ);
- ▶ при необходимости – консультация нейропсихолога;
- ▶ наблюдение офтальмолога (определение остроты зрения, способности следить за предметами, предупреждение развития дистрофии сетчатки);
- ▶ УЗИ органов брюшной полости;
- ▶ исследование функции печени, включая определение уровня трансаминаз, альбумина, билирубина и протромбинового времени;
- ▶ оценка функции почек: измерение артериального давления, определение уровня азота мочевины в крови, концентрации креатинина в сыворотке, клинический анализ крови и анализ мочи с определением концентрационной функции почек.

По рекомендации лечащего врача, в зависимости от клинических проявлений у конкретного пациента, в этот список могут быть включены дополнительные обследования.

**Клинический пример.** Пациентка М., 1 год 8 мес. Родители обратились в генетическую консультацию с жалобами на задержку психомоторного и речевого развития, утрату ранее приобретенных навыков, стереотипные движения. Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности (1-я беременность – выкидыш), протекавшей на фоне токсикоза, угрозы прерывания, повышения АД, отеков, маловодия. Роды 1-е, на 38-й нед, масса тела при рождении 2660 г, рост 48 см. Мышечная гипотония. Задержка раннего развития. Дебют заболевания – после 1 года: появились состояния с приостановкой выполняемой деятельности, приковывания с миоклониями век, затем присоединились проявления в виде тонического напряжения рук и ног с вытягиванием вперед на фоне сохраненного сознания. На фоне проводимой терапии отмечается снижение количества и уменьшение интенсивности приступов. В возрасте 1 год 7 мес мама отметила учащение приступов, их видоизменение с за-

труднением дыхания, сходящимся косоглазием. Ребенок наблюдается в Научно-практическом центре медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы с диагнозом «эпилепсия симптоматическая фокальная с вторично-генерализованными приступами. Задержка психомоторного и речевого развития».

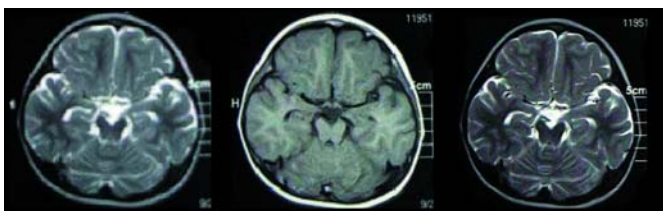
При осмотре обнаружен умеренно диспластичный фенотип с гипоплазией средней трети лица и брахидактилией. Обращает на себя внимание бруксизм, стереотипные движения кистей рук и раскачивание из стороны в сторону.

На основании клинических проявлений (мышечная гипотония, задержка психомоторного и речевого развития, эпилепсия, утрата ранее приобретенных навыков, стереотипия и фенотипические особенности) дифференциальный диагноз проводился между хромосомной патологией, синдромом Смит–Магенис и синдромом Ретта. Первоначально назначено исследование кариотипа и ДНК-верификация синдрома Смит–Магенис (поиск делеций 17p11.2). Результаты исследований: кариотип 46, XX – нормальный женский. Заключение ДНК-диагностики (микросателлитный анализ локусов критического района хромосомы 17 – D17S805, D17S2258, D17S RAI, D17S2207): при исследовании семьи все маркеры у пробанда гомозиготны, неинформативное состояние, высока вероятность делеции исследуемых локусов.

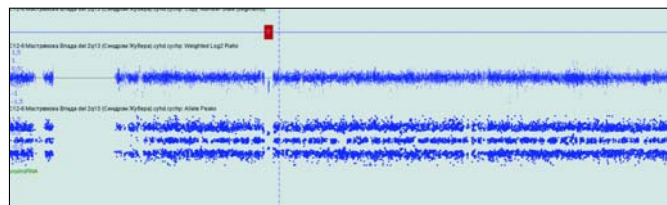
Принимая во внимание неинформативность проведенных исследований и подозрение на микроделеционный/микродупликационный синдром рекомендовано проведение молекулярно-цитогенетического исследования (хромосомного микроматричного анализа) [37] и МРТ головного мозга. Молекулярно-цитогенетическое исследование с использованием микроматрицы Cytoscan HD (Affymetrix, США) выявило микроделецию длинного плеча 2 хромосомы, размером 873420 п.н. На МРТ головного мозга обнаружен умеренно выраженный симптом «коренного зуба».

Таким образом, диагноз синдрома Жубер у пациентки, удовлетворявшей клиническим диагностическим критериям, был подтвержден молекулярно-цитогенетическим исследованием.

**Фото 1.** Пациентка М., МРТ головного мозга. Molar tooth sign



**Фото 2.** Пациентка М. Микроделеция длинного плеча 2 хромосомы (отмечена красным)



Ген	Фенотипические признаки (в дополнение к симптому «коренного зуба»)							
	Дистрофия сетчатки	Колобома <sup>1</sup>	Почки	Почки+ глаза <sup>2</sup>	Печень <sup>1</sup>	Полость рта	Полидактилия	Другие
NRHP1	+		++	+				Иногда описывают умеренно выраженный симптом «коренного зуба» <sup>3</sup>
ANI1	+++ <sup>4</sup>		+ <sup>5</sup>	+				Полимикрогирия [26]
CEP290	++	+	++	++ <sup>6</sup>	+			Энцефалоцеле; пороки сердца; situs inversus <sup>7</sup>
TMEM67		+ <sup>8</sup>	+		++ <sup>9</sup>		(+)	Энцефалоцеле
RPGRIP1L	(+)	(+)	++	+	(+)		(+)	Энцефалоцеле
CC2D2A <sup>10</sup>	+	+	+	+	+			Энцефалоцеле, вентрикуломегалия, судороги
ARL13B	+							Энцефалоцеле [8]
INPP5E	+		+	+	(+)		+	
OFD1	+		+			+ <sup>11</sup>	+(постаксиальная)	Энцефалоцеле, гидроцефалия, макроцефалия, полимикрогирия
TMEM216	(+)	(+)	++	+	(+)	+	+	Пороки сердца; энцефалоцеле; эффект основателя в популяции евреев Ашкенази [29]
KIF7					(+) <sup>12</sup>	++ <sup>13</sup>	++	Агенезия/гипоплазия мозолистого тела; гидроцефалия; пороки сердца; черепно-лицевые аномалии <sup>14</sup>
TCTN1 <sup>15</sup>								Пахигирия <sup>15</sup>
TCTN2 <sup>16</sup>								Косолапость <sup>16</sup>
TMEM237	+	+ <sup>17</sup>	++	+		(+)	(+)	Энцефалоцеле; гидроцефалия; аномалии задней черепной ямки; эффект основателя у гуттеритов
C5orf42							(+)	Эффект основателя в франкоканадской популяции
CEP41	(+)	(+)	(+)				+(постаксиальная)	Односторонняя колобома и одностороннее поражение почки описано только у одного пациента; микропенис +/- дефицит гормона роста - у нескольких мужчин <sup>18</sup>
TMEM138	(+)	+	(+)				(+)	Энцефалоцеле <sup>18</sup>
TTC21B								Только гетерозиготные изменения были идентифицированы у пробандов <sup>19</sup>

(+) - признак редкий, но был описан.

+ - признак присутствует в некоторых случаях.

++ - главный признак.

<sup>1</sup> Могут включать синдром СОАСН: гипоплазия червя мозжечка, олигофрения, атаксия, колобома и фиброз печени.

<sup>2</sup> Имеются в виду заболевания сетчатки + заболевания почек; термины, используемые в прошлом, включают: синдром Сениора-Локена (ретинопатия и ювенильный нефронофтиз); синдром Декабана-Арима (ретинопатия, кистозная дисплазия почек).

<sup>3</sup> У некоторых пациентов с мутацией NRHP1 синдромом Жубер имеется отличительное проявление симптома «коренного зуба»: удлиненные, но тонкие верхние ножки мозжечка и умеренная гипоплазия червя мозжечка [24].

<sup>4</sup> Наиболее распространенная клиническая ассоциация у пациентов с мутацией гена ANI1 - дистрофия сетчатки, имеющаяся приблизительно у 80% [21]. Было описано также раннее проявление врожденной слепоты [7].

<sup>5</sup> Заболевания почек, связанные с нефронофтизом, также были описаны [25].

<sup>6</sup> До 50% пациентов с поражением и сетчатки и почек имели мутацию в гене CEP290 [21].

<sup>7</sup> Фенотипический спектр очень широк, включая врожденную слепоту, колобомы, заболевания почек, энцефалоцеле, дефекты перегородок сердца и аномалии положения внутренних органов.

<sup>8</sup> Мутации в гене TMEM67 присутствовали у 53% пациентов с колобомами независимо от состояния печени [10].

<sup>9</sup> На долю мутаций в гене TMEM67 приходится до 70% всех случаев синдрома Жубер с поражением печени [27].

<sup>10</sup> Было описано поражение печени [28], а также повышенная вероятность вентрикуломегалии и судорог [11].

<sup>11</sup> Срединные дефекты [16].

<sup>12</sup> Хотя повышение активности печеночных ферментов было описано у одного пациента, у него также имелись две, вероятно, вредные мутации в гене TMEM67, которые, как известно, связаны с заболеваниями печени [30].

<sup>13</sup> Срединные дефекты рта, особенно высокое небо или расщелины [31].

<sup>14</sup> Черепно-лицевые особенности включают макроцефалию, выступающий лоб, гипертелоризм, высокое небо и микрогнатию [31].

<sup>15</sup> Было описано ограниченное число пациентов с причинной мутацией в этих генах, поэтому фенотипический спектр неизвестен [32].

<sup>16</sup> Было описано ограниченное число пациентов с причинной мутацией в этих генах, поэтому фенотипический спектр неизвестен [14].

<sup>17</sup> «Аномалия утренней звезды» диска зрительного нерва также была описана в большой семье из Австрии с мутациями гена TMEM237 [34].

<sup>18</sup> Пораженному плоду с энцефалоцеле был поставлен диагноз синдрома Меккеля [12].

<sup>19</sup> Не хватает клинических данных о пациентах с мутацией в этом гене [34].



## ВЫВОДЫ

До недавнего времени большое количество наследственных синдромов с множественными пороками развития/умственной отсталостью оставались недифференцированными из-за отсутствия доступной подтверждающей молекулярной диагностики. Хромосомный микроматричный анализ, основанный на детекции вариаций числа копий ДНК, способен выявить хромосомный дисбаланс (микроделеции, микродупликации, потерю гетерозиготности и однородительские дисомии) с высоким разрешением, чувствительностью и специфичностью. Данное исследование рекомендовано Американским обществом медицинских генетиков как анализ первой линии при постнатальном обследовании пациентов с дефицитом интеллекта, расстройствами аутистического спектра и/или множественными врожденными аномалиями [38]. Приведенный нами клинический пример демонстрирует обоснованность назначения молекулярно-цитогенетического исследования, позволяющего не только установить и верифицировать диагноз на молекулярном уровне, но и обеспечить семью точными рекомендациями, касающимися прогноза дальнейшего деторождения.

## Литература

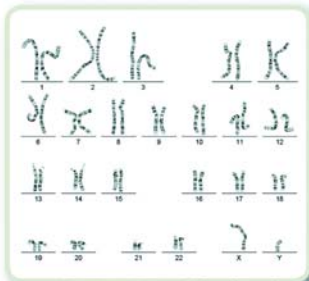
1. <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/2702.html>
2. *Brancati F., Dallapiccola B., Valente E.M.* Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 20.
3. *Quisling R.G., Barkovich A.J., Maria B.L.* Magnetic resonance imaging features and classification of central nervous system malformations in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 628–35.
4. *Maria B.L., Quisling R.G., Rosainz L.C., Yachnis A.T., Gitten J., et al.* Fennell E. Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical, radiologic, and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999; 14: 368–76.
5. *Tusa R.J., Hove M.T.* Ocular and oculomotor signs in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 621–7.
6. *Parisi M.A., Doherty D., Eckert M.L., Shaw D.W.W., Ozyurek H., et al.* *J Med Genet* 2006; 43: 334–9.
7. *Valente E.M., Brancati F., Silhavy J.L., Castori M., Marsh S.E., et al.* *Ann Neurol* 2006; 59: 527–34.
8. *Cantagrel V., Silhavy J.L., Bielas S.L., Swistun D., Marsh S.E., et al.* Mutations in the cilia gene ARL13B lead to the classical form of Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 170–9.
9. *Gorden N.T., Arts H.H., Parisi M.A., Coene K.L., Letteboer S.J., et al.* CC2D2A is mutated in Joubert syndrome and interacts with the ciliopathy-associated basal body protein CEP290. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 559–71.

10. *Doherty D., Parisi M.A., Finn L.S., Gunay-Aygun M., Al-Mateen M., et al.* Mutations in 3 genes (MKS3, RPGRIP1L, and CC2D2A) cause COACH syndrome/Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis. *J Med Genet* 2009; 47: 8–21.
11. *Bachmann-Gagescu R., Ishak G.E., Dempsey J.C., Adkins J., O'Day D., et al.* Genotype-phenotype correlation in CC2D2A-related Joubert syndrome reveals an association with ventriculomegaly and seizures. *J Med Genet* 2012; 49: 126–37.
12. *Lee J.E., Silhavy J.L., Zaki M.S., Schroth J., Bielas S.L., et al.* CEP41 is mutated in Joubert syndrome and is required for tubulin glutamylation at the cilium. *Nat Genet* 2012; 44: 193–9.
13. *Travaglini L., Brancati F., Attie-Bitach T., Audollent S., Bertini E., et al.* Expanding CEP290 mutational spectrum in ciliopathies. *Am J Med Genet* 2009; 149A: 2173–80.
14. *Sang L., Miller J.J., Corbit K.C., Giles R.H., Brauer M.J., et al.* Mapping the NPHP-JBTS-MKS protein network reveals ciliopathy disease genes and pathways. *Cell* 2011; 145: 513–28.
15. *Parisi M.A., Bennett C.L., Eckert M.L., Dobyens W.B., Gleeson J.G., et al.* The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 82–91.
16. *Coene K.L., Roepman R., Doherty D., Afroz B., Kroes H.Y., et al.* OFD1 is mutated in X-linked Joubert syndrome and interacts with LCA5-encoded lebercilin. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 465–81.
17. *Delous M., Baala L., Salomon R., Laclef C., Vierkotten J., et al.* The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 875–81.
18. *Baala L., Romano S., Khaddour R., Saunier S., Smith U.M., et al.* The Meckel-Gruber syndrome gene, MKS3, is mutated in Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 186–94.
19. *Valente E.M., Logan C.V., Mougou-Zerelli S., Lee J.H., Silhavy J.L., et al.* Mutations in TMEM216 perturb ciliogenesis and cause Joubert, Meckel and related syndromes. *Nat Genet* 2010; 42: 619–25.
20. *Huang L., Szymanska K., Jensen V.L., Janecke A.R., Innes A.M., et al.* TMEM237 is mutated in individuals with a Joubert syndrome related disorder and expands the role of the TMEM family at the ciliary transition zone. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 713–30.
21. *Valente E.M., Brancati F., Dallapiccola B.* Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 1–23.
22. *Steinlin M., Schmid M., Landau K., Boltshauser E.* Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1997; 28: 204–11.
23. *Poretti A., Dietrich Alber F., Brancati F., Dallapiccola B., Valente E.M., Boltshauser E.* Normal cognitive functions in joubert syndrome. *Neuropediatrics* 2009; 40: 287–90.
24. *Parisi M.A., Bennett C.L., Eckert M.L., Dobyens W.B., Gleeson J.G., et al.* The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 82–91.

25. Utsch B., Sayer J.A., Attanasio M., Rodrigues Pereira R., Eccles M., et al. Identification of the first AHI1 gene mutations in nephronophthisis-associated Joubert syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 32–5.
26. Dixon-Salazar T., Silhavy J.L., Marsh S.E., Louie C.M., Scott L.C., et al. Mutations in the AHI1 gene, encoding joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 979–87.
27. Iannicelli M., Brancati F., Mougou-Zerelli S., Mazzotta A., Thomas S., et al. Novel TMEM67 mutations and genotype-phenotype correlates in meckelin-related ciliopathies. *Hum Mutat* 2010; 31: E1319–31.
28. Noor A., Windpassinger C., Patel M., Stachowiak B., Mikhailov A., et al. CC2D2A, encoding a coiled-coil and C2 domain protein, causes autosomal-recessive mental retardation with retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1011–8.
29. Edvardson S., Shaag A., Zenvirt S., Erlich Y., Hannon G.J., et al. Joubert syndrome 2 (JBTS2) in Ashkenazi Jews is associated with a TMEM216 mutation. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 93–7.
30. Dafinger C., Liebau M.C., Elsayed S.M., Hellenbroich Y., Boltshauser E., et al. Mutations in KIF7 link Joubert syndrome with Sonic Hedgehog signaling and microtubule dynamics. *J Clin Invest* 2011; 121: 2662–7.
31. Putoux A., Thomas S., Coene K.L., Davis E.E., Alanay Y., et al. KIF7 mutations cause fetal hydroletharus and acrocaldal syndromes. *Nat Genet* 2011; 43: 601–6.
32. Garcia-Gonzalo F.R., Corbit K.C., Sirerol-Piquer M.S., Ramaswami G., Otto E.A., et al. A transition zone complex regulates mammalian ciliogenesis and ciliary membrane composition. *Nat Genet* 2011; 43: 776–84.
33. Janecke A.R., Müller T., Gassner I., Kreczy A., Schmid E., et al. *J Pediatr* 2004; 144: 264–9.
34. Davis E.E., Zhang Q., Liu Q., Diplas B.H., Davey L.M., et al. TTC21B contributes both causal and modifying alleles across the cilopathy spectrum. *Nat Genet* 2011; 43: 189–96.
35. Parisi M.A., Doherty D., Chance P.F., Glass I.A. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 511–21.
36. Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K., Quintero-Rivera F., South S.T. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med* 2011; XX (XX):000–000.
37. Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12: 742–5.

# ХРОМОСОМНЫЙ МИКРОМАТРИЧНЫЙ АНАЛИЗ

Полногеномный анализ с низким разрешением



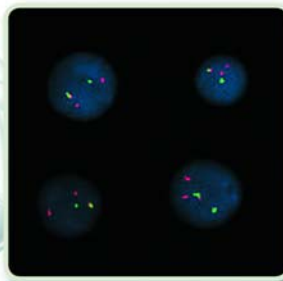
КАРИОТИП

Диагностическая эффективность < 5%

«Высокое разрешение получаемое с использованием олигонуклеотидных микроматриц позволяет идентифицировать хромосомный дисбаланс с **высочайшей точностью, чувствительностью и воспроизводимостью результатов.**»

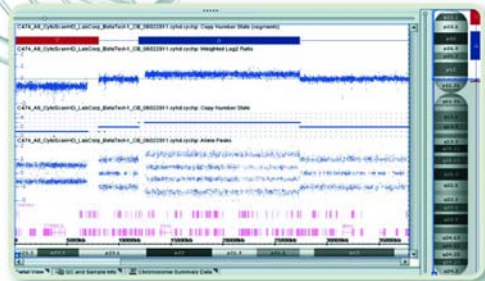
- ✓ Высокая плотность маркеров перекрывающая весь геном позволяет получить разрешение на уровне отдельных генов.
- ✓ Наличие полиморфных маркеров (SNPs) позволяет определить участки с потерей гетерозиготности, однородительских дисомий и происхождение генетического материала.
- ✓ Увеличенная чувствительность позволяет измерять уровень мозаицизма и оценивать качество образца.

Таргетный анализ с высоким разрешением



FISH

Полногеномный анализ с высоким разрешением



ХРОМОСОМНЫЙ МИКРОМАТРИЧНЫЙ АНАЛИЗ

Диагностическая эффективность > 20%

**Показания к назначению хромосомного микроматричного анализа:**

- Врожденные пороки и малые аномалии развития
- Задержка психомоторного развития, аутизм.
- Подозрение на микроделеционные синдромы

Лаборатория молекулярной патологии ООО "Геномед"  
г. Москва,  
ул. Ленинская слобода, д. 26  
Тел.: 8 (495) 660-83-77  
[www.genomed.ru](http://www.genomed.ru)

