

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Curso 2018/2019**

---



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

---

**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE  
CGH-ARRAYS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON RETRASO EN  
DESARROLLO Y/O DISMORFIAS**

**Autores:** Priede Vimbela, Juan Manuel  
Raya Vázquez, Irene

**Tutor:** Cancho Candela, Ramón

## ÍNDICE

1.	RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2.	INTRODUCCIÓN.....	4
3.	OBJETIVOS.....	6
4.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	7
5.	RESULTADOS.....	9
6.	DISCUSIÓN.....	12
7.	CONCLUSIONES.....	14
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	15

## 1. RESUMEN

**Introducción:** los estudios mediante CGH-arrays (Comparative Genomic Hybridization) han aumentado el diagnóstico de cromosomopatías por alteración en número de copias. Estos cuadros muestran como síntomas principales una combinación de rasgos dismórficos con Retraso en Desarrollo en los primeros años de vida o evolución hacia Discapacidad Intelectual (DI) o Trastorno de Espectro Autista (TEA).

**Objetivos:** analizar el rendimiento diagnóstico de los CGH-arrays solicitados en la Unidad de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) en función de los síntomas que indican el estudio genético.

**Material y métodos:** se analizaron 353 pacientes estudiados mediante CGH-arrays de forma consecutiva entre los años 2015 a 2018 por el mismo equipo del HURH. Se consideró posible indicación para estudio CGH-arrays la presencia de dismorfias, y/o la presencia de Retraso en Desarrollo (RD), o de Trastorno de Neurodesarrollo Específico (DI, TEA).

**Resultados:** se detectaron 43 variantes patogénicas (12.2 %); 40 Variantes de Significado Incierto (VSI) (11,3%); 270 estudios fueron normales (76,5%). Hubo diferencias significativas entre el rendimiento diagnóstico del grupo de pacientes con RD, DI, o TEA con rasgos dismórficos asociados (n: 260) (15,8% de variantes patogénicas) respecto a ese misma problemática sin rasgos dismórficos (n: 74) (2,7%) y respecto a la presencia de rasgos dismórficos sin patología de neurodesarrollo (n: 19) (0%) ( $p < 0,005$ ).

**Conclusiones:** el estudio mediante CGH-arrays muestra un elevado rendimiento diagnóstico en pacientes que combinan alteraciones de neurodesarrollo con signos dismórficos. Sin embargo, este rendimiento es claramente inferior si la indicación la constituyen de forma aislada patología de neurodesarrollo, o bien, dismorfias.

## ABSTRACT

**Introduction:** the studies through CGH-arrays (Comparative Genomic Hybridization) have increased the diagnosis of chromosomopathies by alteration in the copy number. These diseases often show a combination of dysmorphic features, and Developmental Delay in early infancy, with progression to Intellectual Disability (ID) or/and Autistic Spectrum Disorder (ASD).

**Objectives:** to analyze the diagnostic performance of the CGH-arrays requested in Pediatric Neurology Unit of Hospital Universitario Río Hortega (HURH) according to the symptomatology that motivate genetic study.

**Material and methods:** 353 patients were studied through CGH-arrays consecutively between 2015 and 2018 by the same team. The presence of dysmorphic features and/or the presence of Developmental Delay (DD), or specific neurodevelopmental disorder (ID, ASD, etc.) were considered as indication for CGH-arrays realisation.

**Results:** 43 pathogenic variants were detected (12.2%); 40 Variants of Uncertain Significance (VOUS) (11.3%); 270 studies were normal (76.5). Significant differences were detected between the group of patients with Developmental Delay, ID, or ASD with dysmorphic features (n: 260) (15,8% pathogenic Variants) and same disorders without dysmorphic features (n: 74) (2,7%) and patients with only dysmorphic features without neurodevelopmental delay (n:19) (0%) ( $p < 0,005$ ).

**Conclusions:** high diagnostic performance of CGH-arrays in patients who combine neurodevelopmental alterations with dysmorphic signs is shown. However, this performance is clearly lower if the indication is formed in an isolated neurodevelopmental pathology or dysmorphic features.

## 2. INTRODUCCIÓN

Las pruebas genéticas desempeñan un importante papel en la evaluación de pacientes con retraso en desarrollo, discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista, así como de cuadros clínicos con malformaciones y dismorfias (1). La concurrencia de ambas situaciones es frecuente.

Se define retraso global en desarrollo (GDD “global developement delay”) como el déficit cognitivo y adaptativo en bebés y niños menores de 5 años que no cumplen con los hitos del desarrollo esperados en múltiples áreas de funcionamiento (2).

Por otra parte llamamos discapacidad intelectual (ID “intellectual disability”) al trastorno del desarrollo caracterizado por deficiencias en habilidades tanto intelectuales como de adaptación, afectando al menos a uno de los tres dominios adaptativos (conceptual, social y práctico). La severidad es variable y se define de acuerdo al nivel de deterioro y al nivel de apoyo necesario para abordar el mismo, diferenciándose en límite, leve, moderado, grave y profundo (2, 3). El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del desarrollo de base biológica caracterizado por déficits persistentes en la comunicación e interacción social y patrones restringidos y repetitivos de comportamiento, intereses y actividades (4).

El retraso en desarrollo suele progresar hacia posterior discapacidad intelectual y/o TEA, pero no siempre. Estas entidades son una condición de gran preocupación para la salud pública y la sociedad y representan una limitación en todos los campos de la vida diaria de la persona afectada y su familia. La prevalencia del retraso en desarrollo es de aproximadamente un 2-3% de la población infantil menor de 5 años, siendo la de discapacidad intelectual de aproximadamente un 2-3%, y la de TEA de un 1-2% (2, 3). Existe predominio masculino tanto en DI como TEA, aunque las diferencias disminuyen al aumentar la severidad de TEA y/o DI proporcionalmente a la severidad del trastorno.

Los rasgos dismórficos son variaciones presentes al nacimiento (aunque pueden variar con posterioridad) en la forma y en la estructura corporal con respecto a un patrón morfológico de referencia poblacional. Pueden aparecer de forma aislada o en combinación de múltiples rasgos dismórficos. Los rasgos dismórficos tienen habitual relación con fetopatías, trastornos congénitos, y malformaciones. Aunque existen numerosos cuadros dismórficos de base ambiental (por ejemplo, la fetopatía alcohólica), las enfermedades de base genética son fuente habitual de estas dismorfias.

Existe multiplicidad de causas en la génesis de trastornos de neurodesarrollo y/o malformaciones. El diagnóstico etiológico de estos trastornos es de elevada complejidad, y existe un porcentaje importante de casos que permanecen sin diagnóstico causal. Este porcentaje varía en función de la severidad de los trastornos considerados.

Las anomalías genéticas son la causa identificable más común, estimada al menos en la mitad de casos con estudios adecuadamente orientados (5). Existe un porcentaje de casos producidos por errores congénitos del metabolismo, así como por patología ambiental y adquirida (fetopatías por tóxicos, fármacos, infecciones, etc), y cuadros perinatales y postnatales como prematuridad, traumatismos, encefalopatía hipóxico-isquémica, etc.

La Variación en el Número de Copias (VNC) se define como la variación de un segmento de ADN de un caso respecto a un genoma de referencia. Comúnmente existen dos copias de cada segmento en el genoma autosómico y en los gonosomas de la mujer, con una única copia en los gonosomas masculinos. Las VNC pueden ser por pérdidas de una de esas copias (deleciones) o ganancias de las mismas (duplicaciones, triplicaciones,...), de mayor o menor extensión (un cromosoma completo, como por ejemplo en la duplicación del cromosoma 21, trisomía 21-síndrome de Down-). Se ha comprobado como gran parte de las VNC son variantes no patogénicas, así como que también existen múltiples VNC asociadas a patología diversa, en particular a dismorfias y patología del neurodesarrollo. Existen también numerosas VNC que no pueden catalogarse claramente como

patogénicas o benignas, siendo englobadas dentro de “Variantes de Significado Incierto“ (VSI).

Las VNC varían notablemente en su tamaño. El análisis mediante microscopio óptico con bandeado (cariotipo) detecta VNC que superen tamaños superiores a 5 a 10Mb, lo que implica diagnóstico en menos del 5-6% de todos los pacientes con patología del neurodesarrollo. La mayoría de las VNC, incluyendo las patogénicas, requieren otras técnicas de estudio que puedan detectar variaciones mínimas del genoma. En los últimos años, el estudio etiológico de los trastornos del desarrollo se ha enriquecido con el uso clínico de técnicas basadas en microarrays (CGH-arrays), capaces de detectar variantes de hasta 50Kb (6). El rendimiento diagnóstico de CGH-arrays en pacientes con patología de desarrollo se sitúa entre el 15-20%, estimándose que estas técnicas son capaces de detectar más del 99% de todas las VNC (7).

Por tanto, esta prueba genética clínica se ha sugerido como una práctica estándar para niños con diagnósticos que incluyen retraso del desarrollo sin causa conocida, o DI, TEA y/o rasgos dismórficos (3, 8).

El diagnóstico etiológico del retraso en desarrollo y dismorfia beneficia tanto a los pacientes como a las familias por múltiples razones. En primer lugar, un diagnóstico específico permite comprender la etiología y conocer el pronóstico de forma más exacta. Además, permite tomar decisiones referentes al tratamiento en función de los síntomas asociados y recomendaciones anticipadas. Permite también dar información a la familia sobre el riesgo de recurrencia en otros posibles embarazos. Por último, un diagnóstico definitivo puede limitar las pruebas diagnósticas, a menudo costosas (9). Por ello, y dado que la mayor parte de los pacientes afectados de patología del desarrollo tienen causas genéticas, parece razonable que en una primera línea de estudios se sitúe la prueba de mayor rendimiento diagnóstico que son los CGH-arrays.

### **3. OBJETIVOS**

1- Análisis de las características clínicas de una serie de pacientes afectados de retraso en el desarrollo, DI o TEA con o sin dismorfias asociadas en los que se emplearon CGH-arrays en su estudio entre los años 2015 y 2018 en la unidad de Neuropediatría del Hospital Universitario Río Hortega.

2- Análisis del rendimiento diagnóstico de los CGH-arrays en el diagnóstico del grupo de pacientes indicado, así como por separado según la presencia o no de rasgos dismórficos.

#### **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

##### **PACIENTES**

Se analizó una serie de 353 pacientes de la consulta de Neuropediatría del HURH afectados de retraso en desarrollo, DI o TEA con o sin rasgos dismórficos en los que se emplearon CGH-arrays en su estudio etiológico entre los años 2015 y 2018.

El listado de CGH-arrays se aportó desde la Unidad de Genética/Biología Molecular del servicio de Análisis Clínicos del HURH. Sólo se consideraron estudios realizados desde esta Unidad. En todos los pacientes se realizó el análisis tras la indicación desde la consulta de Neuropediatría por trastornos de neurodesarrollo o rasgos dismórficos. La indicación del estudio genético fue clínico y etiológico en todos los casos, y fue previa a la realización del presente estudio. Para realizar CGH-arrays se firmó el consentimiento informado por parte de los padres o tutores legales, dada la situación en todos los casos de ser menores de edad y/o mostrar incapacidad cognitiva para firmar dicho consentimiento informado.

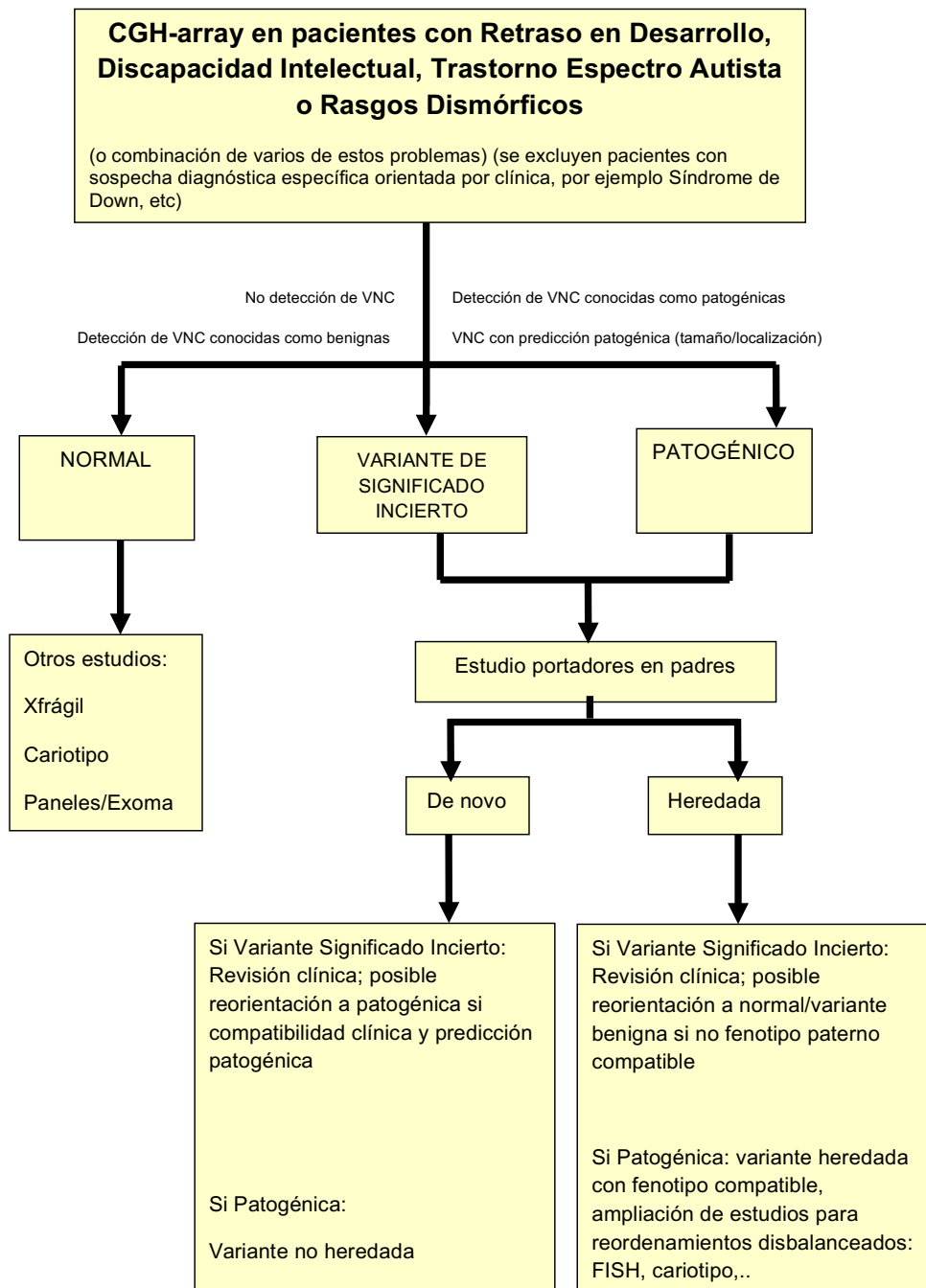
Se elaboró una base de datos tras una revisión de las historias clínicas de todos los pacientes estudiados. Se recogió la indicación de estudio mediante CGH-arrays como a) rasgos dismórficos ,b) Retraso en Desarrollo, c) DI, d) TEA, o bien combinación de b, c o d con a. Para el diagnóstico de Retraso en Desarrollo, DI y TEA se siguieron los criterios DSM-V expuestos en la introducción. Se consideró en algunos de los análisis estadísticos como “Trastornos del Neurodesarrollo” a la suma de pacientes con Retraso en Desarrollo, DI, y TEA, tuvieran o no rasgos dismórficos.

##### **MÉTODOS**

Todas las muestras fueron extraídas a los pacientes en el laboratorio del Hospital Universitario Río Hortega, siendo remitidas a diversos laboratorios externos concertados, especializados en la realización de estudios genéticos. La investigación se realizó utilizando una resolución de la matriz CGH de 60K o de 180 K. La mayoría de pacientes

afectos de TEA o Retraso en desarrollo y rasgos TEA se estudiaron mediante matriz de 180K.

Los resultados del estudio CGH-array se clasificaron siguiendo la guía de consenso de la International Standard Cytogenomic Array Consortium, publicadas por Miller en 2010 (10). En dicho consenso se establece el resultado como: a) normal, b) Variante de Significado Incierto, c) Patogénico.



**Figura 1: algoritmo de clasificación y estudio mediante CGH-arrays en pacientes con Retraso en desarrollo, DI, TEA y/o rasgos dismórficos. Adaptado y simplificado de Miller (American Journal of Human Genetics 86, 749–764, 2010)**

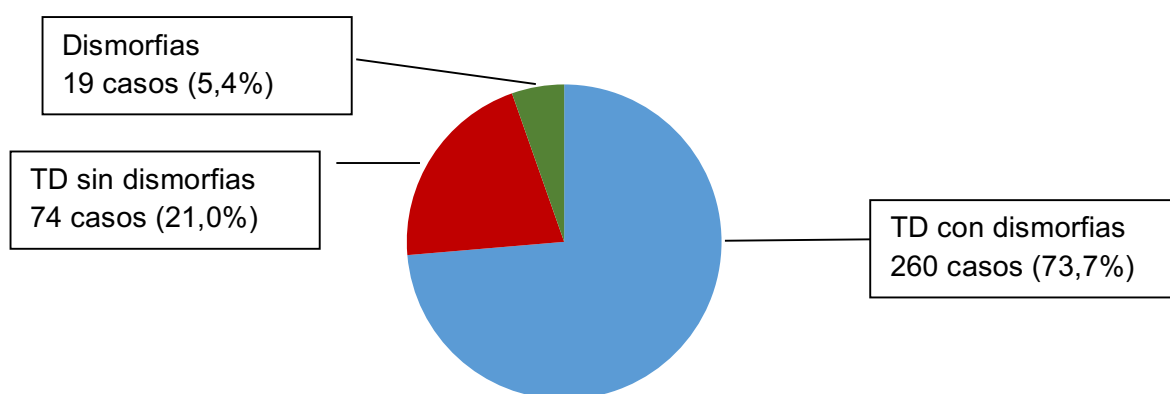


## 5. RESULTADOS

De 353 pacientes estudiados, 260 fueron varones (63.7%) y 93 (26,3%) mujeres.

### Indicación de CGH-arrays

Al agrupar los casos de Retraso en Desarrollo, DI y TEA como Trastornos de Desarrollo (TD) hubo un predominio de casos de TD con dismorfias versus TD sin dismorfias y dismorfias exclusivamente. Se exponen las cifras en la figura 1.



**Figura 2: Indicación de CGH-arrays**

Se expone en la tabla 1 las diferencias entre sexos según indicación de la petición de CGH-arrays.

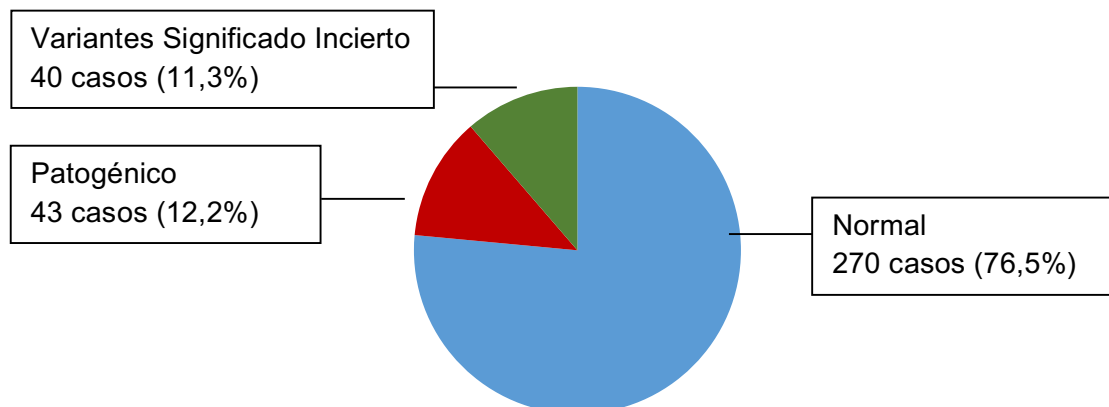
	TND sin dismorfias	TND con dismorfias	Dismorfias
Varón	74 (86,5%)	188 (72,3%)	8 (42,1%)
Mujer	10 (13,5%)	72 (27,8%)	11 (57,9%)

**Tabla 1: diferencias entre sexos por indicación de petición de CGH-arrays (se agrupan en TND los casos con Retraso en Desarrollo, Discapacidad Intelectual y Trastorno de Espectro Autista).**

**El porcentaje corresponde al total de la columna correspondiente**

### Resultado del CGH-array

Se exponen en la figura 3 los resultados del CGH-array



**Figura 3: Resultado de CGH-arrays**

Se expone en la tabla 2 las diferencias entre sexos según resultado de CGH-arrays.

	Patogénico	VSI	Normal
Varón	28 (65,1%)	28 (70,0%)	204 (75,6%)
Mujer	15 (34,9%)	22 (30,0%)	66 (24,4%)

**Tabla 2: diferencias entre sexos por resultado de CGH-arrays**

**(VSI: Variante de Significado Incierto).**

**El porcentaje corresponde al total de la columna correspondiente**

### Análisis de resultados según indicación

Se expone en la tabla 3 los resultados de los CGH-arrays en función de la indicación de petición del estudio.

	<b>Negativo</b>	<b>Patogénico</b>	<b>VSI</b>	<b>Total</b>
<b>TND sin dismorfias</b>	60 (81,1%) (22,3%)	2 (2,7%) (4,7%)	12 (16,2%) (30%)	74 (100%) (21,0%)
<b>TND con dismorfias</b>	191 (74,5%) (70,7%)	41 (15,8%) (95,3%)	28 (10,8%) 70%	260 (100%) (73,6%)
<b>Solo dismorfias</b>	19 (100%) (7,0%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	19 (100%) (5,4%)
<b>Total</b>	270 (76,5%) (100%)	43 (12,2%) (100%)	40 (11,3%) (100%)	353 (100%) (100%)

**Tabla 3: resultados CGH-arrays según indicación; se agrupan en Trastornos de Neurodesarrollo (TND) los casos con Retraso en Desarrollo, Discapacidad Intelectual y Trastorno de Espectro Autista.**

**Se exponen como número de casos y porcentaje respecto indicación, y por debajo, porcentaje respecto resultado. (Chi-cuadrado: (p<0,005) )**

Del total de casos patogénicos, 22 (51,2%) fueron deleciones y 21 (48,8%) fueron duplicaciones. Se expone en tabla 4 todas las variantes detectadas consideradas como patogénicas.

**Tabla 4: Listado de Variantes Patogénicas detectadas  
(del: delección; dupl: duplicación)**

1	dupl 1q41q44	23	dupl 16p11.2
2	del 1q42.13q42.2	24	dupl 16p11.2
3	del 1p36	25	dupl16p11.2
4	del 1p36	26	dupl 16p12.2p11.2
5	del 1p36	27	dupl 16p13.1
6	del 1p36.33	28	dupl16p13.3p13. 11
7	dupl 3q21.2q21.3	29	dupl 17p11.2
8	dupl 5p15.1	30	del 18q21.33q23
9	del 6q22.31q22.33	31	del 20p13
10	del 8q21.11	32	dupl 22q 1
11	dupl 8p23.3p22	33	del 22q11.21
12	del 9q34.3	35	del 22q11.21
13	del 9p24.3p24.2	36	del 22q11
14	dupl 10q	37	dupl 22q.11
15	del 11q24.2q25	38	dupl 22q11.21
16	del 13q12.3q14.13	39	del 22q13
17	dupl 15q11.2	40	del Xp22.31
18	dupl 15q11.2	41	XXY
19	del 15q13.1q13.3	42	XXY
20	del 15q 13.3	43	XYY
21	del 16p11.2		
22	del 16p11.2		

## 6. DISCUSIÓN

En 2010, el Colegio Americano de Genética Médica añadió en sus guías de práctica clínica las pruebas basadas en arrays como primera línea en la evaluación inicial de personas con retraso en desarrollo o discapacidad intelectual (11). Los estudios de CGH-array tienen un mayor rendimiento diagnóstico y permiten una mayor precisión de las anomalías con respecto a cariotipo, FISH o MLPA (12) y son coste efectivos (11, 12).

El rendimiento diagnóstico en el grupo de pacientes considerado es del 12,2%, cifra similar a otros estudios con indicaciones para los CGH-arrays similares a nuestro estudio (8, 10, 13, 14).

De forma también acorde a la literatura, el rendimiento diagnóstico en los trastornos del neurodesarrollo difiere de forma sustancial en relación a la presencia o no de rasgos dismórficos. El grupo dentro de los considerados en nuestro estudio en el que se alcanzó mayor rendimiento diagnóstico fue el de la combinación de rasgos dismórficos con Trastornos de Neurodesarrollo (TND) (Retraso del desarrollo, Discapacidad Intelectual, y Trastorno Autista) con un rendimiento diagnóstico del 15,8%. Sin embargo, los TND de forma aislada o los rasgos dismórficos aislados sin patología de neurodesarrollo ofrecen rendimientos diagnósticos muy bajos.

Existen actualmente dificultades para alcanzar un consenso en cuanto a estandarizar los estudios complementarios en la patología de neurodesarrollo. El esquema clásico era el de una orientación mediante anamnesis y exploración física, con solicitud de estudios guiada por los hallazgos en aquella. La genética clínica, la sindromología y la dismorfología derivaron en estos pacientes en una sofisticada búsqueda de rasgos específicos, físicos o en fenotipo conductual, que orientara la petición específica. La ausencia de rasgos característicos, en particular en el Retraso en Desarrollo y en Discapacidad Intelectual no sindrómica abocaba a una frecuente ausencia de diagnóstico específico si no existía orientación ambiental obvia o alteración en el cariotipo. Sin embargo, en la actualidad el estudio mediante CGH-arrays permite el diagnóstico de un grupo de pacientes importante, en los que puede existir sospecha sindrómica específica o no.

En ausencia de patología ambiental, es probable que exista mayor rendimiento en Retraso en Desarrollo, DI y TEA mediante estudio genético exómico que con estudio de secuenciación masivo, sea en exoma completo o bien en panel de genes dirigido (15).

Existe dificultad en DI y TEA en la selección de genes, ya que son como mínimo más de 600 los implicados en ambos cuadros, y podría ser más recomendable realizar exoma que panel de genes específicos aunque sea tan amplio como 600 genes. Hay dificultades en definir de manera adecuada el coste-beneficio para estos estudios, ya que no existe un acceso homogéneo entre unidades y hospitales. Es probable que esto favorezca el uso de CGH-arrays en pacientes con sólo Retraso en Desarrollo, DI y/o TEA, ya que están más difundidos y son más baratos que las técnicas de secuenciación, aunque el rendimiento diagnóstico de aquellos sea menor.

Existen diferencias importantes entre sexos en nuestro estudio. Estas diferencias radican en el claro predominio de pacientes varones entre los afectos de TND sin dismorfias. Cuando existen dismorfias asociadas este predominio es menor, y si solo existen dismorfias, sin TND, existe igualdad entre sexos. La literatura recoge el predominio claro en TND de los varones, tanto con causa definida como sin ella (3, 8, 15, 16).

Se ha hallado en nuestro estudio un número de duplicaciones y deleciones equivalente minimamente favorable a las deleciones. En la mayor parte de estudios se indica un leve predominio de deleciones sobre duplicaciones (14, 17, 18).

Existen diversas limitaciones de nuestro estudio. Uno de los mayores problemas y limitaciones de nuestro estudio radica en la definición de VSI. La decisión de categorizar una VSI como patogénica o como polimorfismo sin significación patogénica (y por tanto, normal) es una decisión que se apoya en varios factores; el primero es la aportación de la literatura y bases de datos previas, que permiten clasificar de manera directa a gran parte de las variantes. Otra herramienta fundamental es el estudio de ambos padres. La concurrencia de una variante dudosa y no previamente descrita, heredada de uno de los dos padres suele conllevar una clasificación de variante benigna, y por tanto, de normalidad. Sin embargo, debe analizarse con detalle la presencia en los padres portadores en teoría asintomáticos, de signos fenotípicos menores equivalentes o similares a los de su hijo.

Otra posible limitación del estudio radica en la subjetividad de la presencia de rasgos dismórficos. No se ha definido en nuestro estudio un número de rasgos, o un rango de desviación morfológica para definir la aparición o no de dismorfias. Este dato muestra por tanto subjetividad que se ha intentado minimizar mediante la clasificación en la presencia de rasgos dismórficos por parte de un único observador.

Una limitación más la ha constituido cierta heterogeneidad en el estudio CGH-arrays. La resolución de los estudios no ha sido la misma en todos los estudios. Se ha procurado en la indicación que la mayoría de los pacientes con TEA fueran estudiados mediante CGH-arrays de 180k, pero no se ha sistematizado este proceso. Por otro lado, los laboratorios de estudio han sido diferentes, como también han sido diferentes genetistas clínicos los que han informado los estudios. Creemos que esta heterogeneidad en el proceso puede haber variado minimamente los resultados, ya que la metodología de estudio de los diferentes laboratorios y los informes clínicos siguen criterios de consenso que deberían homogeneizar las posibles diferencias (19).

## **7. CONCLUSIONES**

Se ha estudiado una serie de pacientes pediátricos afectos de Retraso en Desarrollo, TEA o DI, con rasgos dismórficos asociados o no. El estudio mediante CGH-arrays ha permitido el diagnóstico causal en un 12% de estos pacientes, siendo mayor en caso de comorbilidad con rasgos dismórficos (16%). El rendimiento diagnóstico en caso de ausencia de rasgos dismórficos o en caso de presencia de solo estos sin patología de desarrollo asociada, es muy bajo (2,7% y 0% respectivamente), lo que debería hacer replantearse la indicación de CGH-arrays en estos grupos de paciente. Es probable que los protocolos de estudio de pacientes con TEA deban priorizar los estudios genéticos mediante paneles para estudio de múltiples genes o de exoma clínico completo versus CGH-arrays o citogenética (cariotipo, FISH, MLPA).

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Shin S, Yu N, Choi JR, Jeong S, Lee KA. Routine chromosomal microarray analysis is necessary in Korean patients with unexplained developmental delay/mental retardation/autism spectrum disorder. *Ann Lab Med*. 2015; 35(5):510–8.
2. Seema R Lalani, MD PP MD. Intellectual disability in children: Evaluation for a cause - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Apr 8]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/intellectual-disability-in-children-evaluation-for-a-cause?search=CGH%20array&source=search\\_result&selectedTitle=9~84&usage\\_type=default&display\\_rank=9](https://www.uptodate.com/contents/intellectual-disability-in-children-evaluation-for-a-cause?search=CGH%20array&source=search_result&selectedTitle=9~84&usage_type=default&display_rank=9).
3. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013; 17(6):589–99.
4. Marilyn Augustyn, MD. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-terminology-epidemiology-and-pathogenesis?search=autism%20spectrum%20disorder&source=search\\_result&selectedTitle=4~139&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-terminology-epidemiology-and-pathogenesis?search=autism%20spectrum%20disorder&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=4).
5. Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev*. 2007; 17(3):182–92.
6. Lay-Son G, Espinoza K, Vial C, Rivera JC, Guzmán ML, Repetto GM. Chromosomal microarrays testing in children with developmental disabilities and congenital anomalies. *Jornal de Pediatria*. 2015; 91(2):189–95.
7. Sarah Harris, MD, NV MD. Prenatal genetic evaluation of the fetus with anomalies or soft markers - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Apr 25]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/prenatal-genetic-evaluation-of-the-fetus-with-anomalies-or-soft-markers?search=dysmorphia&source=search\\_result&selectedTitle=7~13&usage\\_type=default&display\\_rank=7](https://www.uptodate.com/contents/prenatal-genetic-evaluation-of-the-fetus-with-anomalies-or-soft-markers?search=dysmorphia&source=search_result&selectedTitle=7~13&usage_type=default&display_rank=7).



8. Sharma P, Gupta N, Chowdhury MR, Sapra S, Ghosh M, Gulati S, et al. Application of chromosomal microarrays in the evaluation of intellectual disability/global developmental delay patients – A study from a tertiary care genetic centre in India. *Gene*. 2016; 590(1):109–19.
9. Flore LA, Milunsky JM. Updates in the Genetic Evaluation of the Child with Global Developmental Delay or Intellectual Disability. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2012; 19(4):173–80.
10. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biasecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *The American Journal of Human Genetics*. 2010; 86(5):749–64.
11. Wang R, Lei T, Fu F, Li R, Jing X, Yang X, et al. Application of chromosome microarray analysis in patients with unexplained developmental delay/intellectual disability in South China. *Pediatrics & Neonatology*. 2019; 60(1):35–42.
12. Castells-Sarret N, Cueto-González AM, Borregan M, López-Grondona F, Miró R, Tizzano E, et al. Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis de coste-beneficio. *Anales de Pediatría*. 2018; 89(1):3–11.
13. Sansović I, Ivankov A-M, Bobinec A, Kero M, Barišić I. Chromosomal microarray in clinical diagnosis: a study of 337 patients with congenital anomalies and developmental delays or intellectual disability. *Croat Med J*. 2017; 58(3):231–8.
14. Vianna GS, Medeiros PFV, Alves AF, Silva TO, Jehee FS. Array-CGH analysis in patients with intellectual disability and/or congenital malformations in Brazil. *Genetics and Molecular Research*. 2016; 15(1).
15. Bowling KM, Thompson ML, Amaral MD, Finnila CR, Hiatt SM, Engel KL, et al. Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. *Genome Medicine*. 2017; 9(1):43.
16. Lai D-C, Tseng Y-C, Hou Y-M, Guo H-R. Gender and geographic differences in the prevalence of intellectual disability in children: analysis of data from the national disability registry of Taiwan. *Res Dev Disabil*. 2012; 33(6):2301–7.
17. Görker I, Gürkan H, Ulusal S, Atli E, Ayaz G, Ceylan C, et al. Investigation of Copy Number Variation by arrayCGH in Turkish Children and Adolescents Diagnosed with Autism

Spectrum Disorders. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018; 55(3):215–9.

18. Weise A, Mrasek K, Klein E, Mulatinho M, Llerena JC, Hardekopf D, et al. Microdeletion and Microduplication Syndromes. *J Histochem Cytochem.* 2012; 60(5):346–58.

19. Chari R, Lockwood WW, Lam WL. Computational Methods for the Analysis of Array Comparative Genomic Hybridization. *Cancer Inform.* 2007; 2:48–58.