

Mesa Redonda: Actualizaciones pediátricas

Avances en genética médica

M. DEL CAMPO CASANELLES

Programa de Medicina Molecular y Genética. Hospital Vall d'Hebron. Unidad de Genética. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad Pompeu Fabra. Departamento de Obstetricia y ginecología, y Servicio de Pediatría. Instituto Universitario Dexeus. Barcelona.

En los últimos 40 años, se han producido avances en la práctica de la Genética Médica que han permitido consolidar esta disciplina como una especialidad médica en la mayoría de países desarrollados. España es sin embargo una excepción por la falta de especialidad reconocida y la escasez de contenidos docentes en el pregrado universitario y en la formación clínica MIR de otras especialidades médicas oficiales, particularmente relacionadas con la Genética (Pediatría, Obstetricia, Oncología, Medicina Interna). De la misma forma, sólo algunos centros hospitalarios terciarios tienen servicios de Genética y su actividad es cualitativamente muy variable, pues en algunos centros se desarrollan actividades clínicas muy complejas asociadas al diagnóstico de laboratorio, mientras en otros la actividad se limita al diagnóstico biológico, y las actividades clínicas de asesoramiento genético son precarias. Sin embargo, nuestro país, al igual que los de su entorno, se ha beneficiado de avances tecnológicos muy importantes que han permitido ofertar pruebas genéticas para más de 2.000 enfermedades, desarrollar pruebas de cribado de reordenamientos genómicos que han superado en resolución y rendimiento al cariotipo, y realizar investigación de calidad en relación a la base genética de múltiples enfermedades. En este resumen, analizaremos en primer lugar los avances que se refieren a la organización y eficiencia de los servicios genéticos, a las herramientas informativas y formativas que se han desarrollado, para centrarnos después en los avances técnicos que han

permitido facilitar el diagnóstico de los pacientes con enfermedades genéticas y síndromes polimalformativos.

LOS SERVICIOS DE GENÉTICA: PRUEBAS GENÉTICAS Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

Los servicios de Genética se han desarrollado aglutinando las áreas de la Genética clínica, la Citogenética, la Genética Molecular y el estudio de los errores innatos del metabolismo en muchos casos. La integración de estos servicios se ha establecido como la organización idónea de los Servicios de Genética por múltiples sociedades científicas internacionales y nacionales⁽¹⁾. Asimismo, ante la invasión de pruebas genéticas realizables como consecuencia de la secuenciación completa del genoma humano^(2,3), se han debido desarrollar recomendaciones sobre el uso racional de las pruebas genéticas en las diversas situaciones médicas posibles, derivadas en casi todos los casos de conflictos ocasionados por la ausencia de estas normativas. En primer lugar, ha quedado claro que la realización de cualquier prueba genética debe ir acompañada de un acto de Asesoramiento genético. Según lo define Harper⁽⁴⁾, el asesoramiento genético es el proceso por el cual se informa a los pacientes y a sus familiares con riesgo de padecer una anomalía o enfermedad de las consecuencias de la misma, de la probabilidad de desarrollarla y transmitirla y de los modos de prevenirla o tratarla y mejorarla.

Correo electrónico: mdelcampo@vhebron.net

© 2008 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS 4 TIPOS DE DEFECTOS SIMPLES DEL DESARROLLO

	Malformación	Deformación	Disrupción	Displasia
<i>Patogenia</i>	Error en la formación	Modificación externa de la forma	Interrupción brusca o destrucción	Error en organización tisular
<i>Etiología</i>	Genética, ambiental, herencia compleja	Causa extrínseca a la estructura	Causa extrínseca a la estructura	Genética, ambiental, herencia compleja
<i>Riesgo de recurrencia</i>	Incrementado	Esporádico	Esporádico	
<i>Ejemplos</i>	Mielomeningocele Agenesia renal CIV Labio leporino	Pies zambos Plagiocefalia Facies asimétrica	Reducción de miembros Anomalía de Poland	Estenosis de píloro Hemangioma

TABLA II. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS 3 TIPOS DE PATRONES DE DEFECTOS MÚLTIPLES

	Secuencia	Síndrome	Asociación
<i>Patogenia</i>	Una anomalías causa directamente las otras	Modificación externa de la forma	Interrupción brusca o destrucción
<i>Etiología</i>	Genética, ambiental, herencia compleja, depende de la anomalía originaria	Específica y única (cromosómica, genómica, mendeliana, teratogénica)	Desconocida
<i>Riesgo de recurrencia</i>	El de la anomalía original	Específico de la etiología	Esporádico
<i>Ejemplos</i>	Agenesia renal-oligoamnios, holoprosencefalia	Down, acondroplasia, alcohol-fetal	VACTERL, MURCS

Los 4 componentes claves del proceso, diagnóstico, pronóstico, riesgos, y forma de prevenirlos dependen todos del primero. Con un diagnóstico certero, el pronóstico, aunque variable, se conoce, los riesgos de ocurrencia y recurrencia son específicos, y las maniobras para prevenirlos serán claras y eficaces. Sin un diagnóstico certero, habrá que transmitir la incertidumbre a la familia, explicar nuestras limitaciones para evaluar el pronóstico y el riesgo de recurrencia, y nuestra incapacidad de prevenirla con seguridad. El diagnóstico clínico sigue siendo fundamental en el proceso, y sólo la categorización patogénica de los defectos nos va a indicar si la causa puede ser genética o no, e incluso cual es el probable riesgo de recurrencia aplicable sin conocer con certeza la etiología precisa. Esto es especialmente importante en lo que se refiere a los patrones malformativos, cuyo reconocimiento es en ocasiones particularmente difícil⁽⁵⁾, y su clasificación patogénica se detalla en las Tablas I y II. El asesoramiento debe siempre ocurrir post-test, pero en muchas ocasiones es en la fase pre-test en la que debe proporcionarse la

información necesaria para que el paciente consienta a la realización de la prueba, conociendo las implicaciones de los posibles resultados, como se refleja en el documento preliminar de la Red europea dedicada a proponer regulación y guías clínicas en materia de tests genéticos Eurogentest (www.eurogentest.org). Se ha establecido también que no se debe estudiar a menores de edad si no existe un beneficio médico para ello⁽⁶⁾ o que las pruebas presintomáticas o de portador requieren un abordaje ético muy especial, y deben requerir el consentimiento expreso del mayor de edad tras recibir información exhaustiva previa a la prueba⁽⁷⁾. Tanto el almacenamiento de ADN en bancos como la instauración de programas nacionales de cribado, como la confidencialidad de la información genética y sus implicaciones para los Seguros médicos han sido discutidos en detalle y se han elaborado documentos que se han traducido en legislación en varios países⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Se han desarrollado asimismo programas específicos para la formación especializada en Genética Médica, con

particular excelencia en EEUU, el RU y en los países bajos. Se ha visto que las implicaciones de la Genética en la reproducción son tan importantes, que se ha creado la figura profesional del Asesor Genético, habitualmente no médico (enfermero/a, biólogo...) con gran formación básica en Genética y amplias cualidades para la información clara y detallada y para el acompañamiento psicológico de las familias asesoradas. Los primeros programas Masters en Asesoramiento genético están en desarrollo ahora en España.

HERRAMIENTAS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Los conocimientos en relación a las enfermedades genéticas raras, a los defectos congénitos y, sobre todo, a los patrones de defectos congénitos múltiples, son con frecuencia escasos y complejos, y muchas veces de difícil acceso. La gran mayoría de las anomalías congénitas son enfermedades raras con una prevalencia menor de 1/2.000 afectados según la definición europea, y algunas de ellas mucho más infrecuentes, aún con dos o tres casos publicados sólo. De entre los niños con patrones de anomalías múltiples que se visitan postnatalmente por un genetista clínico o dismorfólogo, casi un 50% quedan sin diagnóstico preciso incluso en las mejores manos y con el mayor esfuerzo. El rendimiento diagnóstico prenatal es obviamente aún inferior. Esto refleja desde luego la dificultad de conocer todos los síndromes descritos, pero también la enorme variabilidad que existe en sus manifestaciones clínicas. Además, es un hecho real que, dado el número de genes existentes (alrededor de 30.000 según las últimas estimaciones más recientes del proyecto genoma), y todas sus posibles mutaciones con consecuencias potenciales marcadamente diferentes, existirán síndromes privados, nuevos, o tan infrecuentes que no hayan sido nunca publicados. Las enfermedades raras, y desde luego las anomalías congénitas, tienen características comunes: son con frecuencia crónicas, invalidantes, graves, multisistémicas, su diagnóstico es complejo y se retrasa, es difícil incluso alcanzar al especialista más capacitado para hacer el diagnóstico, y su manejo exige recursos médicos, sociales y psicoeducativos. Todo esto hace muy necesario disponer de herramientas de apoyo que permitan contribuir a su diagnóstico y conocimiento preciso.

Las búsquedas en la literatura a través de Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>) son fundamentales para conocer con el máximo detalle los datos en relación a casos previos con defectos similares. Es necesario conocer el diagnóstico concreto para poder aprovechar la búsqueda, y no es la herramienta adecuada para buscar un diagnóstico desconocido, aunque a veces nos encontramos con casos similares y únicos. Desde luego, será mucho mejor basarse en series largas de pacientes que en casos anecdóticos para confirmar nuestro diagnóstico y extraer elementos para el asesoramiento, y será siempre necesario valorar el contexto científico, ideológico e incluso religioso y político de la procedencia del trabajo. Existen marcadas diferencias en relación a los conocimientos basados en estudios retrospectivos y de casos anecdóticos y aquellos basados en estudio prospectivos y de series largas bien estudiadas. Son ejemplos dramáticos los conocimientos actuales en relación al pronóstico intelectual en las anomalías de cromosomas sexuales detectadas prospectivamente por el diagnóstico prenatal (45 X0, 47,XXX, 47,XXY, 47, XYY), que muestran déficits ligeros o incluso ausentes⁽¹¹⁻¹³⁾, en comparación con los casos descritos en el pasado con problemas cognitivos importantes y graves, ya que el sesgo reflejaba que el cariotipo se hacía precisamente por la presencia de estos hallazgos anómalos. Hoy sabemos que estos casos representan una minoría y ni siquiera podemos afirmar que la aneuploidía sea la causa fundamental de los síntomas.

Existen recursos más especializados para el conocimiento de las enfermedades de base genética. OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>) en la misma página que PubMed es una excelente enciclopedia online gratuita, que recoge de forma cronológica todos los hallazgos en relación a la etiología genética de malformaciones y síndromes polimalformativos, tanto de su descripción clínica, como de la causa genética de esta, de las variantes moleculares identificadas o de la ausencia de gen causal conocido. Recoge toda la bibliografía relacionada con enlaces directos desde el portal.

Orphanet (www.orpha.net) es el portal europeo de información en relación a las enfermedades raras. Recoge información en relación a muchos síndromes polimalformativos, y no sólo hace revisiones estructuradas y didácticas en relación a los conocimientos actualizados por parte de un

experto europeo en la materia, sino que además asocia a cada enfermedad las consultas y los expertos de cada país, los laboratorios diagnósticos, los proyectos de investigación financiados ahora y en el pasado, los ensayos clínicos, los registros epidemiológicos e incluso las asociaciones de apoyo a pacientes. Existe un portal similar de recursos para enfermedades raras en EEUU, Geneclinics/genetests (www.geneclinics.org), que recoge información similar en Norteamérica. Todos estos recursos son gratuitos, pero existen recursos muy útiles que no lo son. Hay dos bases de datos comerciales de síndromes polimalformativos (London dysmorphology database LDDDB y Possum) que sirven de apoyo al diagnóstico postnatal a través de la inclusión de hallazgos, y proporciona las respuestas posibles con una actualizada descripción de los síndromes con muchas fotografías. OSSUM y REAMS son dos bases de datos similares para apoyar el difícil diagnóstico de las displasias esqueléticas. Todos estos recursos pueden ser muy útiles pero lo son mucho más para el experto que para quien no conocen el profundidad la dismorfología. En relación a riesgos empíricos para las malformaciones de herencia compleja, "Asesoramiento Genético Práctico" de PS Harper⁽⁴⁾ realiza una exposición clara de los riesgos genéticos, y de las bases de asesoramiento en cada caso. Para obtener datos muy exhaustivos de anomalías citogenéticas previas y el tipo de fenotipos asociados, existe una base de datos online Ecaruca (<http://agserver01.azn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp>). Aunque lo ideal es consultar a servicios expertos en asesoramiento de teratógenos (SITTE, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; Servicio de farmacología, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, etc), el Catálogo de agentes teratógenos puede ser muy útil⁽¹⁴⁾. También la base de datos TERIS y su versión en publicación escrita son un recurso muy valioso.

TÉCNICAS DE CRIBADO GENÉTICO ACTUALES

De entre las múltiples pruebas genéticas disponibles, vamos a analizar brevemente aquellas que sirven para estudiar a pacientes con síndromes polimalformativos de causa no aclarada, niños en los que no tenemos una orientación diagnóstica y para los que el cariotipo convencional era hasta hace poco la única herramienta disponible.

El cariotipo de bandas G

El cariotipo de bandas se ha usado desde hace 40 años para el cribado de anomalías cromosómicas. Las indicaciones han ido variando en patología postnatal y también en diagnóstico prenatal, pero la presencia asociada de alteraciones de crecimiento, dificultades de aprendizaje (o retraso mental claro) y malformaciones mayores (1 o más) y menores (3 o más) siguen siendo las indicaciones principales. Para el retraso mental aislado también existe indicación cuando buscamos proporcionar asesoramiento reproductivo a los progenitores. La identificación de los cromosomas se basa en su tamaño y en el patrón de bandas (G fundamentalmente) que permite reconocer específicamente cada cromosoma⁽¹⁵⁾. La resolución global del cariotipo depende del nivel de bandas obtenido que, idealmente, debería ser reflejado en el informe citogenético. Un buen cariotipo debería tener al menos una resolución de 450 bandas. Los llamados cariotipos de alta resolución, en los cuales los cromosomas se encuentran en prometáfase tienen más de 750 bandas y pueden evidenciar pérdidas que no se ven en los cariotipos de resolución estándar de 450-550 bandas. En este caso, la capacidad de detección esperada para ganancias y pérdidas de material cromosómico estimada de 3-5Mb depende mucho de la región, de la especificidad de las bandas que allí se encuentran, e incluso de la presencia o ausencia de bandas, como ocurre en muchos subtelómeros, regiones en las cuales la capacidad de detección es mucho menor. La Figura 1 muestra un cariotipo de resolución estándar y uno de alta resolución y un ejemplo de su diferente capacidad de detección.

Hibridación fluorescente *in situ* (FISH)

Los reordenamientos pequeños, por debajo de la resolución del cariotipo de bandas pueden ser detectados por FISH, un método de hibridación con fluorescencia, por el cual una región cromosómica es reconocida por una sonda de DNA marcada con un fluorocromo. Pero la mayoría de las veces para indicar la hibridación con una sonda de FISH concreta, hay que sospechar un síndrome concreto, por lo que el FISH de sonda única no es un método de cribado. La necesidad de descartar la microdelección 22q11.2 (Fig. 2) en casos de cardiopatías conotruncales y anomalías del arco aórtico⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, y no en todas las cardiopatías (Tabla III), es un buen ejemplo, y en casos de lisencefalia con agiria completa la delección 17p13 del síndrome de Miller Dieker es otro.

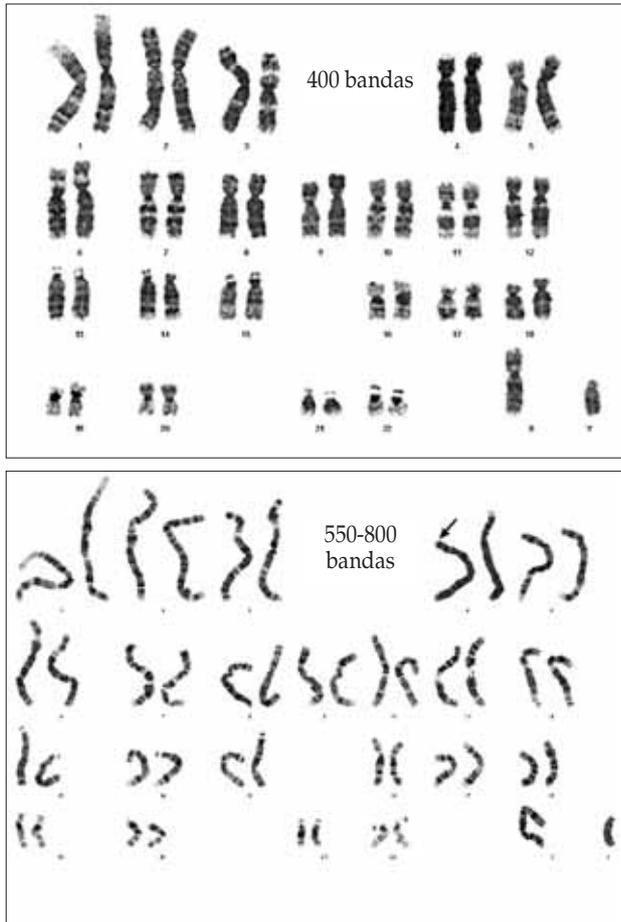


Figura 1. Cariotipo de resolución estándar y otro de alta resolución en del (4)(p16.1). Una buena resolución cromosómica en el cariotipo inferior permite visualizar una deleción terminal de 4p causante de síndrome de Wolf-Hirschorn que había pasado indetectada en un cariotipo de peor resolución.

Estudios subteloméricos

Se ha confirmado postnatalmente que entre 5-10% de niños con retraso mental asociado a alteración del crecimiento, anomalías menores y mayores y con frecuencia con historia familiar de abortos o malformados) tienen reordenamientos cromosómicos desequilibrados que no son visibles en el cariotipo de bandas G y que afectan a regiones terminales de los cromosomas, en concreto las regiones subteloméricas^(19,20), muy propensas a reordenamientos por su estructura genómica. Estas deleciones y duplicaciones dan lugar a patrones malformativos variables pero muy sugestivos de anomalía cromosómica, y es previsible que casi cualquier patrón de varias malformaciones mayores detectadas

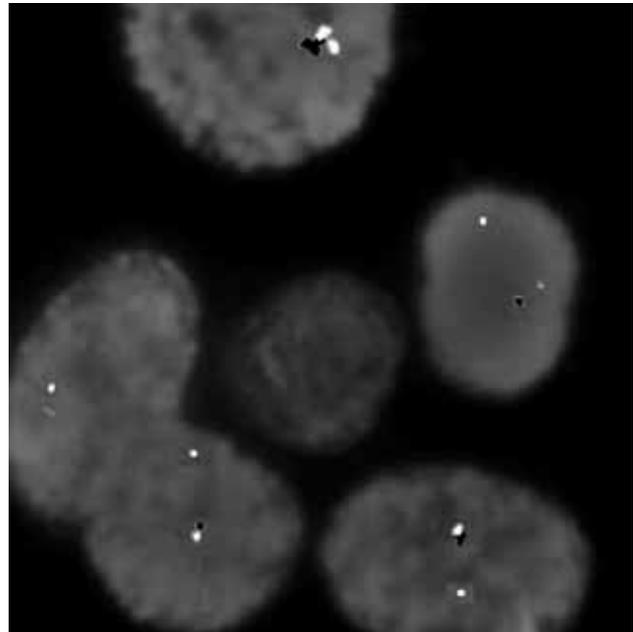


FIGURA 2. Imagen de FISH con la sonda para la región 22q11.2. La imagen muestra cómo si bien la sonda telomérica control en blanco hibrida en los dos cromosomas 22, la sonda de la región 22q11.2 en negro sólo hibrida a una de las copias del cromosoma 22, evidenciando la presencia de una deleción en la otra.

en una ecografía pudiera estar causado por una deleción o duplicación subtelomérica o intersticial. No sólo esto, sino que con frecuencia estos reordenamientos son el resultado de translocaciones recíprocas equilibradas en uno de los progenitores que suponen un riesgo de recurrencia incrementado para futuros embarazos. La técnica de estudio hasta ahora ha sido un panel de sondas de FISH que cubren todos los telómeros, una técnica costosa y laboriosa. El FISH multitelomérico ha sido hoy reemplazado por la técnica de MLPA (Multiple ligation probe amplification), mucho menos costosa y muy sencilla de aplicar con una amplificación de todos los telómeros en una única reacción de PCR (Fig. 3).

Hibridación genómica comparada (CGH) en micromatrices (ARRAY-CGH)

Esta técnica requiere la extracción de ADN del paciente y la comparación de dosis de éste con el ADN de un control normal. ambos ADN marcados con fluorocromos diferentes se hibridan con un chip de ADN convenientemente preparado. Por colorimetría se determinar si la hibridación es cuan-

TABLA III. CARDIOPATÍAS ASOCIADAS A LA DELECCIÓN 22Q11.2 Y SU FRECUENCIA DE ASOCIACIÓN EN 3 ESTUDIOS

Tipo de cardiopatía	% del 22q11.2 (total casos) Mahle VT, 2003	% del 22q11.2 (total casos) Botto L, 2003	% del 22q11.2 (total casos) Khotiseh, 2005
Interrupción arco aórtico tipo B	47% (poblacional)	50% (poblacional)	100% (61)
Truncus arteriosus	19%	34,5%	50%
Tetralogía Fallot (incluido atresia pulmonar con CIV)	12%	15,9%	3,1
D-Transposición de grandes arterias	2%		
Comunicación interventricular posterior	1,2% (todas CIVs)	30%	33%
Ventrículo derecho de doble salida		5%	
Agenesia válvula pulmonar			6/6 (100%) en otro estudio
Anomalías arco aórtico o de vasos del arco	Más frecuentes	Más frecuentes	Más frecuentes
De todos los tipo de defectos cardiacos	13%		34%

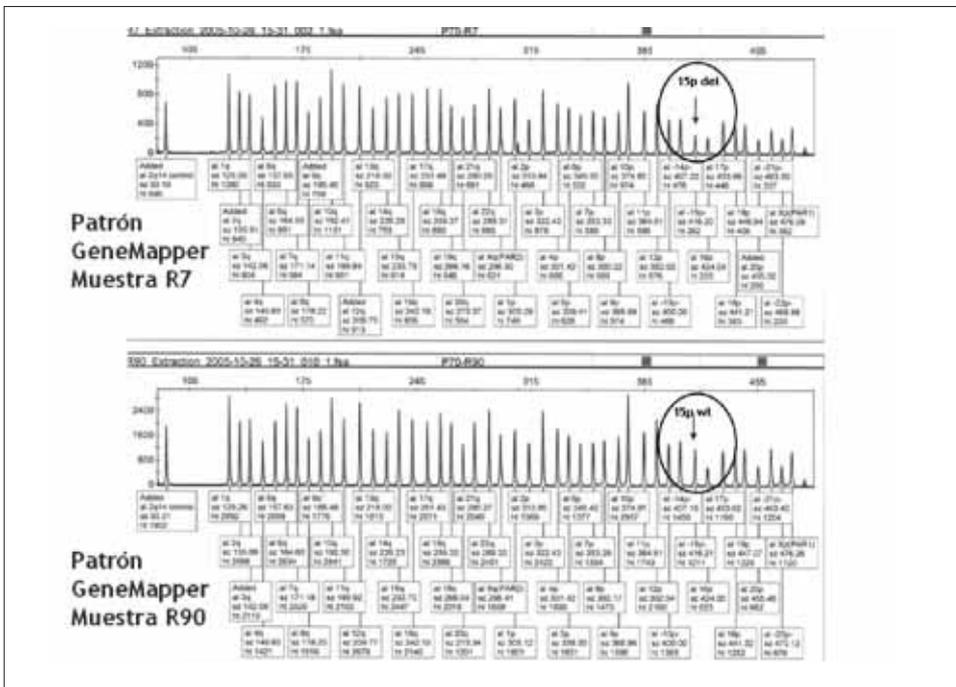


Figura 3. Estudios subteloméricos por MLPA La técnica de MLPA permite una amplificación simultánea de todas las regiones subteloméricas y, la comparación del patrón con un control permite en esta muestra determinar que el paciente R7 presenta una delección del telómero de 15p.

titativamente equivalente para los dos ADN (Fig. 4). Si es así, no hay alteraciones de dosis para ninguna región en el ADN del paciente. Si hay una alteración por exceso (duplicación) o defecto (delección) de ADN del paciente la visualización en el chip, array o micomatriz permite determinar a qué región corresponde con la resolución mencionada. En el chip, se imprimen secuencias de ADN del genoma de longitud variable y a distancia genómica variable (esta distancia determina la resolución), por lo que podemos hallar duplicaciones y deleccio-

nes mucho más pequeñas con una resolución mucho más elevada. Cualquier variación de dosis que se presuma significativa deberá comprobarse por otras técnicas siempre (PCR o FISH). Existen muchas regiones variables en dosis genómica sin aparente implicación patológica (variantes de número de copia) con frecuencia heredadas. Cuando nos encontramos con alteraciones que parecen ser claramente patogénicas, su interpretación pronóstica es muy difícil pues con frecuencia no existe aun otro caso descrito con una anomalía similar⁽²¹⁾.

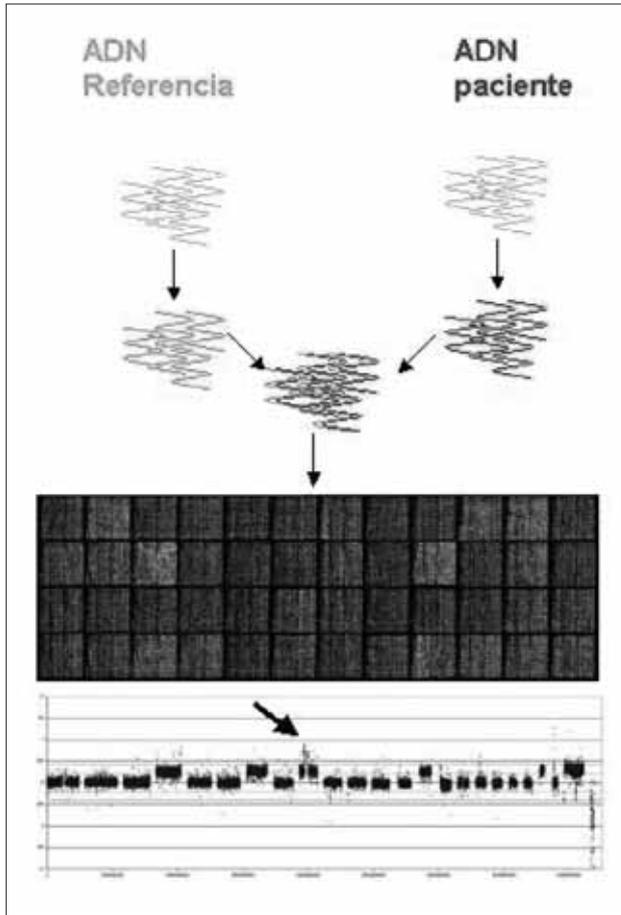


Figura 4. Array-CGH. La figura muestra los pasos para la realización de CGH sobre un microarray. Se marca el ADN del paciente con un fluorocromo (gris claro) y el de referencia con otro (gris oscuro) Se cohibrida sobre una micromatriz en la cual se han impreso fragmentos de ADN tan próximos como se quiera (resolución). El estudio computacional de la señal de color determina si en cada punto existe una dosis normal, incrementada o disminuida de ADN del paciente. Este patrón se muestra en la gráfica inferior en la cual vemos un pico de múltiples clones que representa una duplicación genómica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 2003; 11(Suppl 2): S2-S4.
2. Venter et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507): 1304-51.
3. Lander ES et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409(6822): 860-921.
4. Harper PS. *Practical Genetic Counselling*. 6ª ed. London: Arnold; 2004.
5. Jones, KL. Smith. *Patrones reconocibles de malformaciones humanas*. 6ª edición. Traducción al español. Miguel Del Campo. Madrid: Elsevier; 2007.
6. Points to Consider: Ethical, Legal, and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1233-41.
7. Statement of The American Society of Human Genetics on Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer Predisposition. *Am J Hum Genet* 1994; 55: i-iv.
8. Population genetic screening programmes: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 2003; 11(Suppl 2): S5-S7.
9. Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 2003; 11(Suppl 2): S8-S10.
10. Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 2003; 11(Suppl 2): S11-S12.
11. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Intrauterine diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3): 468-75.
12. Mezei G, Papp C, Toth-Pal E, Beke A, Papp Z. Factors influencing parental decision making in prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1): 94-101.
13. Holmes-Siedle M, Ryyanen M, Lindenbaum RH. Parental decisions regarding termination of pregnancy following prenatal detection of sex chromosome abnormality. *Prenat Diagn* 1987; 7(4): 239-44.
14. Shepard TH, Lemire RJ. *Catalog of teratogenic agents*, 11th edition. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2004.
15. Mckinley Gardner RJ, y Sutherland GR. *Chromosome abnormalities and genetic counselling*. 6th edition. New York: Oxford University Press; 2004.
16. Mahle WT, Crisalli J, Coleman K, Campbell RM, Tam VK, Vincent RN, Kanter KR. Deletion of chromosome 22q11.2 and outcome in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(2): 567-71.
17. Khositseth A, Tocharoentanaphol C, Khowsathit P, Ruangdaraganon N. Chromosome 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. *Pediatr Cardiol* 2005; 26(5): 570-3
18. Del Campo M, Perez Rodriguez J, Garcia Guereta L, Delicado A, Quero J. CATCH-22: Implicaciones actuales de la microdelecion en 22q11. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 341-345.
19. De Vries BB, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 2003; 40(6): 385-98.
20. Rooms L, Reyniers E, Kooy RF. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. *Hum Mutat* 2005; 25(6): 513-24.
21. Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphism, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17(3): 182-92.